

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 1^{er} février 1906 à 1 heure

PAR

Maurice LEGRAS

Contribution à l'Etude physiologique

ET CHIMIQUE

DU BORNÉOL ET DES ETHERS DU BORNÉOL

Président : M. POUCHET, Professeur.

BROUARDEL, Professeur.

Juges : MM. { GUIART, Agrégé.

RICHAUD, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, 1

1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	RECLUS.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT.
Médecine légale	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	DEJERINE.
	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
Maladies des Enfants	GRANCHER.
Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
	LE DENTU.
Clinique chirurgicale	TERRIER.
	BERGER.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	PINARD.
Clinique gynécologique	BUDIN.
Clinique chirurgicale infantile	POZZI.
	KIRMISSON.

Agrévés en exercice.

MM	MM	MM	MM
AUVRAY.	DUPRE.	LEGRY.	PROUST.
BALTHAZARD.	DUVAL.	LEGUEU.	RENON.
BRANCA.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BEZANCON.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL (chef des
BRINDEAU.	GOUGET.	MAILLARD.	Travaux anatomiques.
BROCA Andre.	GUIART.	MARION.	TEISSIER.
CARNOT.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	THIROLOIX.
CLAUDE.	LABBE.	MERY.	VAQUEZ.
CUNKO.	LANGLOIS.	MORESTIN.	WALLICH.
DEMELIN.	LAUNOIS.	POTOCKI.	
DEGREZ.			

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR MARIE

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de pharmacologie et de matière médicale à la Faculté
de médecine de Paris,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Directeur du laboratoire du Comité consultatif d'hygiène publique
de France.

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études médicales, il nous est particulièrement agréable d'exprimer à notre père et à notre mère toute la reconnaissance que nous leur devons pour nous avoir donné les moyens d'aborder cette carrière qui nous est chère.

Nous leur dédions ce modeste travail.

Nous voulons adresser nos sincères remerciements à tous nos maîtres dans les hôpitaux :

A M. Phocas, qui nous a permis de profiter de son enseignement en clinique chirurgicale infantile.

A MM. Pozzi et Bonnaire, qui nous initièrent à la pratique de la gynécologie et des accouchements.

A MM. Combemale, Lemoine et Hayem, dont nous avons suivi le solide enseignement.

Nous ne saurions oublier ce que nous devons à MM. Ménétrier et Humbert pour les conseils éclairés dont ils nous ont entouré pendant notre séjour trop court dans leurs services.

M. Pochon, en nous acceptant comme interne à l'hôpital d'Auteuil ; MM. Ardouin, Bourgogne, Hubert, Renault et Turbert, pendant notre internat à l'hôpital de Cher-

bourg, en nous laissant une large initiative, nous ont rendu un grand service que nous n'oublierons pas ; ils nous ont témoigné une telle bienveillance que nous ne savons comment leur en exprimer toute notre reconnaissance.

M. le docteur Chevalier a bien voulu nous inspirer le sujet de notre thèse. Il nous a guidé et encouragé dans notre tâche ; il nous a permis de la mener à bonne fin ; qu'il nous permette de lui exprimer ici notre plus vive gratitude.

Nous prions M. le professeur Pouchet d'agréer nos plus respectueux remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous ne terminerons pas sans remercier vivement M. le professeur Dassonville pour l'extrême obligeance avec laquelle il a mis à notre disposition sa connaissance approfondie de la langue allemande.

CHAPITRE PREMIER

Le bornéol et les éthers du bornéol.

Sous le nom de BORNÉOL (camphol, alcool camphorique, camphénol) on désigne un alcool de formule $C^{10}H^8O$, se rattachant à la série terpénique et pouvant affecter plusieurs états isomériques. Soumis en effet à une oxydation ménagée, ces divers bornéols fournissent soit du camphre droit, soit du camphre gauche.

Ce bornéol se rencontre dans la nature, tout formé, dans un certain nombre d'*huiles essentielles*. Dans les unes, il se trouve à l'état libre, soit seul, soit associé au camphre ; dans d'autres, il existe à l'état de combinaisons avec des acides gras.

Voici les principales plantes dans lesquelles il a été rencontré.

1° A l'état libre :

Dryobalanus camphora (camphre de Bornéo) ;

Blumea balsamifera (camphre de N'gai) ;

(camphre de Garance) ;

Aristolochia serpentaria.

2° Associé au camphre :

Laurus camphora ;
Rosmarinus officinalis ;
Lavandula vera ;
Lavandula spica ;
Tanacetum vulgare ;
Thymus vulgaris.

3° A l'état d'éthers :

Abies canadensis, acétate de bornyle gauche.
Abies pectinata ; —
Pinus vulgaris ; —
Pinus pumilis ; —
Pinus nigra ; —
Pinus sibirica ; —
Pinus sylvestris ; »
Andropogon nardus, acétate et valérianate de bornyle ;
Thymus capitatus, acétate de bornyle ;
Valériana officinalis, formiate, acétate, butyrate,
valérianate de bornyle ;
Valériana angustifolia (Kesso) Id.

Un grand nombre de travaux ont été faits sur le bornéol et, à l'heure actuelle, il peut être obtenu artificiellement, soit par hydrogénation du camphre, soit par hydratation de certains carbures terpéniques.

L'étude approfondie faite, dans ces dernières années, de la constitution des camphres a conduit à classer les divers isomères possibles du bornéol en quatre groupes

correspondant à neuf types. Le premier groupe, désigné par Haller sous le nom d' α *camphols*, nous intéresse seul ; les β *camphols* et les *camphols* inactifs étant fort mal connus encore et n'existant pas à l'état naturel. Quelle que soit leur origine, les bornéols de cette première catégorie, lorsqu'ils sont purs, se présentent sous la forme de corps blancs, cristallins, friables et possédant, lorsqu'on les écrase sous le doigt, une odeur rappelant à la fois celle du camphre des Laurinées et celle du poivre. Leur saveur est chaude et brulante. Ils sont insolubles dans l'eau, mais se dissolvent facilement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole, l'éther acétique et, en général, dans tous les dissolvants usuels.

Ils cristallisent en belles tables hexagonales ou en cristaux appartenant au système cubique. Leur densité est variable suivant leur provenance : 1,02 (N'gai) ; 1,011 (*dryobalanops*) ; mais à la température d'ébullition elle est identique : 0,8083. Lorsqu'ils sont purs, ils ne diffèrent entre eux que par leur action sur la lumière polarisée. Leur pouvoir rotatoire varie avec la dilution des liqueurs. Ils fournissent, au sens de la rotation près, le même camphre, le même acide camphorique, le même camphre monobromé.

Le α *Bornéol droit* est surtout retiré du *Dryobalanops camphora* ; il est désigné sous les noms de camphre de Bornéo, de Baros, de Ping-peen, de camphre malais. Comme son nom l'indique, il est récolté à Bornéo et consommé en grande partie dans l'île. Une autre partie est exportée en Chine où elle est très estimée ; une très petite quantité arrive jusqu'en Europe. On a encore signalé sa

présence dans le succin (Berthelot et Brignet). M. Apica l'a également isolé dans *l'aristolochia serpentaria*, où il existe mélangé au bornéol gauche.

Ce α Bornéol gauche est, en effet, beaucoup plus répandu. On le retire surtout du *Blumea balmamifera* sous le nom de camphre de N'gai ou de bornéol de Bang-Phien. Ce Bornéol est assez répandu en Chine et est très recherché. Handburg a pu, grâce à M. Ewer, déterminer le blumea balsamifera, plante herbacée très abondante dans tout l'archipel indo-malais, dont on le retire ; mais, d'après des renseignements récents, comme le caractère chinois N'gai l'indique, ce bornéol serait retiré d'un certain nombre d'autres plantes de la famille des Labiées et des Composées encore indéterminées. Ce camphre est utilisé par les médecins chinois qui lui attribuent des vertus thérapeutiques remarquables ; mais il sert surtout dans la fabrication des encres de Chine supérieures parfumées. Ce α Bornéol se rencontre également dans la Garance, où il a été découvert et étudié par Jeanjean et Halles.

C'est également ce α Bornéol gauche qui existe dans presque toutes les plantes qui renferment du camphre, comme le romarin, les lavandes, le thym, la marjolaine et dans celles où il est combiné à l'état d'éthers, comme les abies, les pinus, la valériane, etc...

Ces diverses considérations n'ont, du reste, qu'un intérêt purement spéculatif au point de vue pharmacodynamique. Ces divers bornéols sont des raretés de musée et ne sont jamais, en Europe, utilisés en thérapeutique. De plus, d'après les expériences de STOCKMANN et de PELLACANI, leurs propriétés physiologiques sont identiques et il n'y a

aucune différence à établir entre les bornéols de synthèse, actuellement employés, et les bornéols naturels.

Ce sont surtout les *éthers* du bornéol qui sont maintenant employés en thérapeutique, car on a pu constater que l'action pharmacodynamique de la molécule du bornéol était encore exaltée par l'éthérification. Ceux que l'on peut utiliser sont surtout *l'acétate et le valérianate de Bornyle*. Le formiate n'est pas employé, mais Bruylants l'a rencontré dans l'essence de valériane et nous avons pu nous en procurer. C'est un liquide incolore, mobile, à odeur agréable, quoiqu'un peu piquante, qui se volatilise assez rapidement à l'air. Il bout à 225° en se décomposant avec mise en liberté d'acide formique. Il est très irritant pour la peau et pour les muqueuses.

L'acétate de Bornyle gauche a été également trouvé par Bruylants dans l'essence de valériane. Haller l'a préparé en faisant agir l'acide acétique cristallisable sur l' α Bornéol pur, gauche $[\alpha]_D = - 37.7$.

C'est un liquide incolore, rappelant à la fois l'odeur de l'acide acétique et celle du bornéol. Il est soluble en toutes proportions dans l'alcool, l'éther, les huiles ; il est insoluble dans l'eau.

Il bout à 225°-226° — $[\alpha]_D = - 44.45$.

Abandonné à lui-même, dans un endroit frais, il ne tarde pas à cristalliser. Ses cristaux fondent à 24°.

L'*Isovalérianate d' α Bornéol gauche* a été également isolé de l'essence de valériane par Bruylants, puis par Oliviers.

C'est un liquide incolore, limpide, d'une odeur aromatique rappelant un peu celle de la valériane, se dissolvant,

en toutes proportions, dans l'alcool, l'éther, mais insoluble dans l'eau. Il bout à 255°-260° à la pression ordinaire et à 150°-170° sous une pression de 50 ^m/_m.

Sa densité à 20° est de 0,951 — $[\alpha]_D = 27^{\circ},40'$.

D'après Schimmel, voici la teneur de l'essence de valériane en éthers bornéoliques.

Ether valérianique de bornéol.....	9,54 p. 100
— butyrique —	1,07 —
— acétique —	0,96 —
— formique —	1,08 —
Terpènes.....	87,35 —

CHAPITRE II

Action physiologique du bornéol.

Le BORNÉOL, ou camphre de Bornéo, est peu utilisé en thérapeutique. C'est surtout en Asie qu'il est recherché comme médicament. En Europe, c'est en quelque sorte une curiosité de matière médicale. Cependant, d'après Fluckiger, il était connu en Chine et employé comme agent curatif avant le camphre de laurier ; ce fut cette variété qui fut originellement introduite en Europe. Haller est également d'avis que le camphre employé par les Arabes a été exclusivement le camphre de Bornéo. D'après cet auteur, le camphre de laurier ne fut apporté en Europe, par les Hollandais, qu'au milieu du xvii^e siècle ; il a peu à peu remplacé le premier à cause de son prix notablement inférieur.

En raison de ces faits, peu de recherches physiologiques furent exécutées avec le bornéol. Seul STOCKMANN opéra simultanément avec du bornéol du *Dryobalanops*, du camphre de N'gai et du bornéol synthétique. Pellacani a expérimenté seulement, de même que Griser, le bornéol synthétique.

Ce n'est, en effet, que depuis sa production par voie de

synthèse, que le bornéol a de nouveau attiré l'attention des pharmacologistes qui ont pu s'en procurer, de cette manière, des quantités suffisantes pour l'expérimentation physiologique. Stockmann indique du reste très nettement que l'action de ces différents bornéols purifiés est en tous points comparable.

Les résultats expérimentaux de Pellacani et de Stockmann sont assez peu concordants. Pour Pellacani, le bornéol exerce sur les animaux à sang froid une action semblable à celle du curare ; sur les mammifères il a une action paralysante sur le système nerveux central et sur les extrémités nerveuses motrices. L'appareil circulatoire est influencé d'une façon identique pour les deux groupes d'animaux. L'action ultime se traduit toujours par de la paralysie. Chez la grenouille, le cœur s'arrête assez rapidement, même avec de faibles doses ; sur les mammifères on constate surtout un abaissement de la pression sanguine et une diminution de fréquence du pouls.

Pour Stockmann, chez les animaux à sang froid, le bornéol agit bien comme le curare, mais, pour lui, tous les autres effets provoqués par ce corps sont différents de ceux observés par Pellacani.

C'est ainsi qu'il prétend que, chez les animaux à sang froid, l'action du bornéol est semblable à celle du camphre et qu'elle n'en diffère que par une diminution d'intensité des symptômes toxiques. A faibles doses, il provoque une excitation décroissante du système nerveux central ; à fortes doses, au contraire, il amène rapidement des phénomènes paralytiques d'origine centrale.

Il indique que les chiens sont peu sensibles à l'action

du bornéol et en supportent de fortes doses ; les chats, par contre, y sont très sensibles et les lapins tiennent le milieu entre ces différents animaux. Pour lui, le bornéol possède le même effet sur le cœur de la grenouille que le camphre. Chez cet animal, il note une diminution de fréquence du cœur avec augmentation simultanée de l'énergie des contractions. L'arrêt du cœur n'est produit qu'avec de fortes doses.

Pour les mammifères, Stockmann n'a obtenu que des résultats peu concordants, quelquefois même contradictoires. Tantôt il constate un abaissement progressif de la tension sanguine, tantôt au contraire, une augmentation de tension suivie, au bout d'un certain temps, d'une chute brusque.

Il confirme les expériences de BINZ, d'après lesquelles de petites doses de camphre font baisser la température centrale ; mais il montre que de petites doses de bornéol sont sans action et que ce n'est qu'avec des doses toxiques, provoquant des phénomènes de collapsus, que l'on peut voir se produire une chute de température.

Il était donc intéressant de reprendre cette question en détail et d'élucider l'action physiologique du bornéol avant de s'occuper de celle de ses éthers, actuellement utilisés en thérapeutique.

Action générale. Toxicité.

Chez les animaux à sang froid, chez la grenouille en particulier, on peut, soit injecter le bornéol en solution

dans l'huile d'amandes douces, soit, comme l'a fait Stockmann, exposer l'animal dans une cloche renfermant des vapeurs de bornéol.

Dans ce dernier cas, on voit, dans un espace de temps variant entre 10 et 30 minutes, l'animal se paralyser graduellement et s'aplatir dans un état léthargique absolu. Il est incapable d'aucun mouvement spontané ; mais si on l'excite fortement, il réagit encore par un saut énergique. Au bout de quelque temps, cependant, ces sauts deviennent plus lourds et les mouvements manquent de précision ; l'animal tombe fréquemment de côté lorsqu'il cherche à sauter. Les pupilles sont contractées ; la respiration est plus lente et plus profonde ; puis, au bout d'un temps variable, elle s'arrête tout à fait. L'animal est complètement flasque ; les réflexes spinaux sont encore bons, quelquefois même exagérés, puis bientôt après ils disparaissent et la grenouille ne donne plus aucun signe de vie, même à la suite d'excitations violentes. Les nerfs moteurs sont encore quelques temps excitables par un courant électrique faible ; leurs terminaisons nerveuses finissent par se paralyser, le muscle conservant sa contractilité par excitation directe. Le cœur est l'*ultimum moriens* ; il continue à battre pendant un temps considérable et finalement s'arrête en diastole.

Si l'on injecte dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une grenouille une dose faible de bornéol (0 gr.005 — 0 gr.01), on observe, mais d'une façon moins nette, les mêmes phénomènes. Au bout de quelques minutes l'animal devient paresseux et cesse de se mouvoir spontanément ; les réflexes sont plus ou moins atténués ; la res-

piration est ralentie, parfois même suspendue entièrement. Les nerfs moteurs ne sont pas paralysés et l'animal recouvre son état normal au bout de quelques heures.

A la suite d'une injection de 0 gr. 02 à 0 gr. 03 de bornéol, on voit survenir la mort de l'animal dans l'espace de 24 à 50 heures. Peu de temps après l'injection, la grenouille est complètement paralysée et semble morte ; mais le cœur continue à battre. La mort est le résultat de la paralysie du muscle cardiaque ; les nerfs moteurs sont excitables jusqu'à la mort.

Voici quelques expériences à l'appui.

EXPÉRIENCE I

Grenouille verte, 32 grammes, placée dans une cloche, dans laquelle on a fait sublimer du bornéol, à 9 h. 27.

9 h. 30. Agitation.

9 h. 35. Contraction pupillaire légère.

9 h. 40. L'animal est complètement parésié, mais réagit par un saut à l'excitation.

9 h. 45. Pupilles très contractées ; l'animal est flasque ; respiration lente et profonde.

9 h. 50. La respiration a cessé ; à la suite d'une excitation, saut lourd et incoordonné.

10 h. 10. L'animal répond faiblement au pincement des orteils ; il ne répond plus aux simples attouchements.

10 h. 30. Paralysie complète, nerf sciatique mis à nu excitable avec un faible courant.

1 heure. L'animal est toujours dans le même état.

Le lendemain, la grenouille est complètement insensible, les nerfs moteurs sont inexcitables aux plus forts courants élec-

triques; les muscles sont encore excitables; le cœur bat encore lentement et faiblement; arrêt dans l'après-midi en diastole.

EXPÉRIENCE II

Grenouille, 28 grammes; injection de 0 gr. 015 de bornéol (dissous dans 1 cmc. 5 d'huile d'amandes douces) dans les sacs lymphatiques dorsaux, à 9 h. 50.

10 h. 5. L'animal devient paresseux.

10 h. 10. Diminution de la sensibilité; mouvements plus lents.

10 h. 15. Respiration lente et profonde, pupilles contractées.

10 h. 30. Ne peut plus sauter; mais rampe encore en traînant son train postérieur.

10 h. 35. La grenouille fait encore quelques mouvements volontaires; elle est flasque; la tête repose sur le sol.

10 h. 45. Respiration plus lente; l'animal placé dans une position y reste; réflexes conservés.

10 h. 55. Animal flasque. répond faiblement aux pincements, respiration abolie.

11 h. 30. Réflexes profondément diminués, même avec de fortes excitations.

11 h. 5. Quelques signes de vie à la suite d'une excitation violente.

5 h. 30. Même état.

Le lendemain, même état, nerfs moteurs excitables.

Le surlendemain, la respiration a repris, elle est lente et peu accentuée; la grenouille commence à se soulever légèrement, elle réagit faiblement aux excitations; dans la suite, elle est revenue graduellement à l'état normal.

EXPÉRIENCE III

Grenouille, 35 grammes. Injection de 0 gr. 03 de bornéol (en solution dans l'huile d'amandes douces) dans les sacs lymphatiques dorsaux, à 9 h. 25.

9 h. 30. Mouvements précipités, sauts.

9 h. 35. Agitation.

9 h. 40. Contraction des pupilles. Ralentissement de la respiration.

10 h. 30. Paralysie flasque ; réagit aux excitations.

11 h. 20. Cessation des mouvements respiratoires ; réagit aux excitations violentes ; garde la position donnée.

1 heure. Paralysie complète ; réflexes presque totalement supprimés ; nerfs moteurs encore excitables.

5 heures. Ne répond plus ; nerfs moteurs moins excitables.

Cœur lent et faible.

Le lendemain même état.

Le surlendemain matin, vers 10 heures, arrêt du cœur en diastole, totalement inexcitable ; nerfs moteurs inexcitables, muscles encore excitables directement.

Chez les animaux à sang chaud, nous avons étudié l'action du bornéol sur les cobayes, les chats et les chiens.

Chez les cobayes, par voie intrapéritonéale, avec une solution dans l'huile d'amandes douces, on n'obtient aucun phénomène, à doses faibles. Avec des doses plus fortes, l'animal, après une longue période d'agitation, devient somnolent et se met dans un coin de sa cage. Il en sort difficilement à la suite d'excitations répétées. Des doses fortes et toxiques, chez ces animaux, peuvent être suivies, suivant les cas, soit de paralysies, soit au contraire de convulsions épileptiformes. Il faut, pour obtenir ces dernières, opérer sur des cobayes à longs

poils hérissés, dits cobayes russes ; les autres races ne donnent de convulsions que très rarement.

Les symptômes sont, du reste, peu intéressants chez ces animaux.

Le tableau suivant donnera quelques indications sur la toxicité du bornéol.

*Bornéol en solution huileuse à 20 grammes pour
150 centimètres cubes. 1 centimètre cube = 0 gr. 13.*

Poids	Centimètres cubes injectés	Poids de bornéol	Bornéol par kilogr.	Observations
gr.		gr.	gr.	
730	10	1 30	1 60	Mort en 1 h. 17. Convulsions.
600	6	0 78	1 30	— 1 h. 30. —
500	5	0 65	1 30	— 5 h. 20. —
720	7	0 96	1 12	Mort le lendemain matin.
705	6	0 78	1 10	— —
510	4	0 52	1 04	Mort dans la nuit.
685	5	0 65	0 90	Mort après trois jours.
730	5	0 65	0 80	Abattement. Survie.
705	4	0 52	0 71	Abattement. Quelques convulsions. Survie.
630	3	0 39	0 64	Survie.
710	3	0 39	0 56	Rien.
510	2	0 26	0 52	Rien.
605	2	0 26	0 43	Rien.

A l'autopsie, résorption incomplète du bornéol et de l'huile ; réaction péritonéale peu intense. Congestion du foie et des reins ; cœur en diastole, sang noir, poumons asphyxiques.

Le chat est pour cette expérimentation, comme l'a bien vu Stockmann, l'animal de choix ; il est beaucoup plus sensible que les herbivores et que le chien. Ce fait avait déjà été constaté pour le camphre ordinaire par Hoffmann et par d'autres expérimentateurs. Les phénomènes que nous allons constater chez cet animal sont, du reste, très comparables à ceux que WIE-

DEMANN avait pu voir à la suite de l'ingestion de camphre ordinaire.

En raison de son insolubilité dans l'eau, le bornéol doit être administré en émulsion dans un mucilage de gomme ou en solution dans l'huile par la voie gastrique.

Après l'administration à un chat de 3 à 4 kilogrammes de 2 à 3 grammes de bornéol, cet animal présente, au bout de 25 à 30 minutes, des phénomènes rappelant beaucoup ceux de l'intoxication alcoolique. Il erre sans repos en tous sens, sa démarche devient incertaine et, en marchant, il cherche à se soutenir en s'appuyant au mur. La coordination de ses mouvements devient très difficile ; on constate de la parésie du train postérieur surtout ; même lorsque l'animal est assis, il cherche sa stabilité par des mouvements lents d'oscillation. Bientôt une série de chutes se produit ; puis, au bout d'un certain temps, le chat est incapable de se relever et se couche sur le côté.

On constate de la vaso-dilatation périphérique ; la respiration est ralentie ; mais le cœur conserve son rythme ; quelquefois même il se produit de l'accélération des battements cardiaques. L'animal, stupéfié, présente de la paralysie motrice, mais conserve toute sa connaissance ; ses réflexes spinaux ne sont touchés que dans une très faible mesure, lorsqu'ils le sont, ce qui est rare à cette période.

Le chat bientôt présente de légers tremblements dans les muscles de la tête et du cou ; ces tremblements s'accroissent assez rapidement, s'étendent aux autres muscles, puis font place à de violentes convulsions cloniques généralisées. On voit, par instants, ces convulsions cloniques faire place à des spasmes toniques avec opisthotonos. De temps à autre, à une période de tremblements succèdent des mouvements ambulatoires rythmiques ; pendant ce temps les pupilles sont largement dilatées et restent ainsi jusqu'à la mort. L'animal perd graduellement connaissance ; il est d'ordinaire couché sur le côté et présente d'une façon continue des tremblements qui se transforment parfois en véritables convulsions épileptiformes.

L'inhalation de quelques bouffées de chloroforme fait cesser pour quelques moments ces phénomènes. Progressivement aussi la sensibilité disparaît et bientôt même les excitations du nerf sciatique, mis à nu, ne fournissent plus aucun réflexe. A cette période, cependant, le pouvoir des nerfs spinaux moteurs est encore intact : les mouvements convulsifs se faisant sentir violemment encore à cette période. Le chat peut rester dans cet état 36 à 48 heures ; le cœur continue à battre régulièrement. Il est, néanmoins, ralenti et faible, comme nous pourrions le constater dans la suite.

Vers la fin de l'intoxication, la température peu à peu s'abaisse et la surface du corps se refroidit. La mort est le résultat de la paralysie progressive. A l'autopsie, les lésions sont celles de l'asphyxie.

Avec de petites doses de bornéol (1 gr. à 1 gr. 50), les symptômes de l'intoxication sont semblables à ceux provoqués par une dose modérée d'alcool ; on voit se produire des phénomènes d'ivresse, de l'incoordination motrice, des hallucinations, des contractures partielles, quelquefois de légères convulsions.

Avec de fortes doses (4 gr.), les mêmes phénomènes que précédemment sont notés ; mais dans ce cas la mort est plus rapide ; la paralysie et la stupeur sont beaucoup plus brusques dans leur apparition et sont plus prononcées. Les convulsions sont moins longues, mais toujours fort violentes.

Chez les chiens, les phénomènes d'intoxication sont beaucoup moins nets que chez les chats. Ils sont beaucoup plus résistants. Des doses de 1 à 3 grammes, administrées par voie gastrique, ne produisent aucun effet. (Il faut leur donner le bornéol sous forme de bol avec un mucilage de gomme, la solution huileuse, comme l'a fait remarquer Stockmann, provoquant rapidement de la diarrhée.)

Avec des doses plus fortes, on peut voir survenir de l'agitation, de l'incertitude de la marche, de la vaso-dilatation périphérique. On ne constate pas d'hyperexcitabilité psychique, mais plutôt de la somnolence, de l'abrutissement. Le chien se couche

dans un coin et paraît dormir ; la sensibilité aux excitations extérieures est diminuée, mais non abolie ; les réflexes sont conservés. Ce n'est qu'avec des doses très fortes que l'on voit se produire des tremblements continus ; on ne note que très exceptionnellement des convulsions vraies. Cet état dure de longues heures, mais la mort de l'animal n'est que fort difficilement obtenue.

EXPÉRIENCE

Chat, 3 kil. 200. Introduction à 1 h. 55, au moyen d'une sonde, de 3 gr. 50 de bornéol en solution dans l'huile. L'animal, pour cette opération, a été légèrement chloroformé.

2 h. 50. Le chat est très agité, il court dans la cage avec vivacité, fait des bons incoordonnés, titube, tombe, se relève, pousse des cris. Cet état se prolonge toute l'après-midi.

6 heures soir. L'animal paraît se calmer un peu ; il se couche de temps à autre, puis se relève brusquement et s'agite.

9 heures soir. Le chat est étendu sans mouvements, sans contractures ; si on le touche, il est pris de tressaillements de tremblements généralisés ; la tête se porte fortement en arrière ; les pattes sont en extension forcée ; apparaissent alors des convulsions cloniques intenses avec mouvements ambulatoires ; tout cela ne dure que quelques minutes ; le chat se calme et de nouveau devient inerte.

A 8 heures le lendemain matin, on constate les mêmes phénomènes : cœur ralenti et battant faiblement, respiration difficile. Il n'y a pas de diminution de la sensibilité ; par contre l'hyperexcitabilité réflexe est très nette. Le moindre attouchement provoque, sinon une crise, du moins une secousse.

10 heures. Comme précédemment, le chat est inerte et sans connaissance ; les accès convulsifs prennent un caractère fran-

chement épileptiforme ; opisthotonos ; spasmes cloniques ; mouvements ambulateurs. Le cœur et la respiration sont toujours faibles. L'hyperexcitabilité réflexe persiste au même degré.

1 heure soir. Etat stationnaire ; la faiblesse cardiaque augmente.

6 heures soir. La sensibilité diminue ; l'excitabilité réflexe est moins intense.

7 h. 30. Mort.

Autopsie.— Congestion de l'estomac et de l'intestin ; dans ce dernier, quelques suffusions sanguines ; poumons asphyxiques ; cœur en diastole ; reins fortement congestionnés dans la portion corticale ; foie congestionné également.

§ II. — Action du bornéol sur le système nerveux.

Les expériences précédentes nous montrent nettement que le bornéol est un poison du système nerveux tout entier.

Chez les animaux à sang froid, le phénomène principal de l'intoxication est une parésie bientôt suivie d'une paralysie généralisée. Cependant, en dissociant les phénomènes, on constate d'abord de la lenteur des mouvements et une espèce de torpeur généralisée avec perte de la coordination motrice ; puis survient de la paralysie vraie, avec arrêt des mouvements respiratoires ; les réflexes spinaux sont abolis, enfin l'excitabilité des nerfs moteurs disparaît complètement.

Dès le début de l'intoxication, tout le système nerveux

est touché en entier; mais chacune de ses parties résiste plus ou moins longtemps.

Chez les grenouilles, le pouvoir réflexe de la moelle, dans un certain nombre de cas, n'est pas totalement aboli avant que les nerfs moteurs ne soient paralysés; mais toujours les réflexes sont considérablement diminués avant que les nerfs moteurs n'aient perdu leur excitabilité; et il n'y a pas de doute que la moelle ne tende à être paralysée beaucoup plus rapidement que les terminaisons nerveuses périphériques.

STOCKMANN a, en effet, montré que les grenouilles, qui ont absorbé rapidement de grandes quantités de camphre par la voie cutanée, perdent rapidement leurs réflexes; mais que si l'on met à nu le nerf sciatique, on le trouve encore excitable au courant électrique. Peu de temps après, le nerf lui-même perd à son tour son excitabilité.

WIEDEMANN avait remarqué chez ces animaux la persistance des réflexes après la cessation des mouvements volontaires; il admettait, pour expliquer le fait, une excitation primitive de la moelle qui ne se paralysait que lentement.

BINZ et GRISAR ont constaté le même phénomène avec le camphre de laurier.

STOCKMANN n'admet pas cette manière de voir et, pour cet auteur, il n'y a pas d'excitation primitive médullaire, ni chez la grenouille, ni chez les mammifères. Dès le début de l'intoxication, le cerveau est toujours rapidement et profondément touché, tandis que la moelle reste saine d'une façon relative. Après section de la moelle et destruction du cerveau, chez la grenouille, on constate,

après l'injection de bornéol, une diminution graduelle des réflexes sans exagération, même passagère, à aucun moment.

Pendant la durée de la période toxique, on peut remarquer, comme l'a fait LAPIN, que les grenouilles paralysées se comportent de façon différente vis-à-vis des diverses excitations.

De fortes excitations chimiques ou mécaniques, sont facilement supportées sans réaction aucune ; au contraire, une excitation électrique, même modérée, provoque de violents mouvements réflexes.

Le courant électrique appliqué sur la moelle, sur les muscles ou sur les nerfs, produit également des réactions variées. Chez une grenouille paralysée, l'excitation du sciatique, mis à nu, par un courant électrique, fournit une réaction nette ; mais si cette excitation est répétée, la réaction devient nulle ; les muscles présentent, à la suite de chaque excitation, des réactions de plus en plus importantes ; la moelle, excitée de la même manière, se comporte de façon semblable. Cette excitabilité de la moelle épinière et des muscles au courant électrique est d'assez longue durée, mais finit pourtant par s'éteindre.

En conséquence, ni la moelle, ni les muscles ne sont la cause de la paralysie généralisée, que nous avons vu s'établir rapidement, mais bien les terminaisons périphériques des nerfs moteurs que le bornéol a paralysées primitivement.

L'expérience de Cl. Bernard confirme pleinement cette hypothèse. Le nerf sciatique du membre, séparé de la circulation générale et par conséquent soustrait à l'action du

bornéol, conserve complètement son excitabilité réflexe, alors que l'extrémité inférieure de l'autre sciatique coupé reste complètement inexcitable.

C'est en raison de cette paralysie des extrémités périphériques des nerfs moteurs, à la suite de l'intoxication par le bornéol, alors que l'excitabilité réflexe médullaire et l'excitabilité musculaire sont encore existantes au début, que Stockmann et Lapin ont comparé l'action du bornéol à celle du curare.

Chez les animaux à sang chaud, de petites doses de bornéol provoquent des phénomènes d'excitation nerveuse avec, parfois, des mouvements convulsifs. De plus hautes doses donnent naissance à des convulsions toniques et cloniques, à de la paralysie de la sensibilité, puis à de la paralysie motrice, enfin amènent la perte de l'excitabilité réflexe.

C'est chez le chat que se manifestent avec le plus de netteté ces phénomènes. Après une période d'agitation, l'animal présente des hallucinations et des mouvements incoordonnés ; peu à peu, il semble paralysé et, par intermittences, est secoué de convulsions toniques et cloniques avec opisthotonos et contractures. L'excitabilité réflexe est exagérée. A cette période, la sensibilité est encore intacte. Plus tard, la connaissance a totalement disparu, les convulsions continuent à se produire par intervalle ; la sensibilité diminue très sensiblement ; l'excitabilité réflexe se maintient encore, bien que moins intense qu précédemment. Bientôt les crises convulsives s'espacent, l'excitabilité réflexe disparaît et l'animal meurt.

Chez le cobaye et chez le lapin, les phénomènes convul-

sifs sont nuls ou presque nuls ; chez ce dernier animal, on peut quelquefois rencontrer, avec de fortes doses de bornéol, du tremblement. Chez le chien, les convulsions surviennent très rarement ; par contre, les tremblements sont fréquents et se prolongent jusqu'à quelques instants avant la mort.

PELLACANI a constaté que l'administration du bornéol chez le lapin provoquait l'atténuation ou même la disparition des phénomènes convulsifs dus à l'intoxication par la strychnine.

STOCKMANN attribue les convulsions à une action excitante du bornéol sur l'écorce cérébrale, la moelle n'étant pas excitée par ce médicament. Il se base sur l'analogie de l'action du camphre de laurier et du bornéol, et montre que l'on empêche l'apparition des convulsions dues au camphre, chez le lapin, par l'ablation de l'écorce cérébrale. Cet auteur ajoute que chez un jeune chat, chez lequel il avait pratiqué la section de la moelle au niveau de la troisième vertèbre dorsale, le bornéol ne provoquait plus de phénomènes convulsifs.

Pour lui, également, la diminution, puis l'abolition de la sensibilité seraient un phénomène d'ordre purement cérébral, comparable à ce qui se passe avec l'alcool.

Le bornéol serait donc un excitant cérébral et un paralysant du système nerveux périphérique ; puis, à une période plus avancée de l'intoxication, un paralysant du système nerveux tout entier.

§ III. — Action sur le cœur et sur la circulation.

L'action du camphre sur le cœur de la grenouille a été étudiée par de nombreux auteurs, en particulier par HEUBNER, HORNACK et WITKOWSKY, par Wadmann ainsi que par Umpfenbach et Maki ; tous s'accordent à lui attribuer une action ralentissante sur cet organe avec augmentation de son énergie.

PELLACANI et STOCKMANN seuls ont étudié l'action du bornéol. Pour le premier, c'est un puissant poison cardiaque, et des doses, même relativement faibles, de ce corps provoquent un arrêt complet du cœur en moins d'une demi-heure (3 à 4 centigr.). Les expériences de Stockmann et les nôtres infirment absolument ses conclusions et, comme le fait remarquer cet auteur, il a du employer du bornéol impur.

A la suite de l'introduction dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une dose même forte de Bornéol, on voit nettement se produire, au bout de quelques minutes, une diminution du nombre des contractions cardiaques accompagnées d'une augmentation d'énergie. Les systoles s'effectuent avec force, la diastole est complète ; cet état se prolonge pendant plusieurs heures et le cœur ne s'arrête pas rapidement comme le veut Pellacani. Si l'on administre une dose toxique mortelle, la systole graduellement diminue d'intensité, la diastole se prolonge et finalement le cœur s'arrête en diastole, gorgé de sang.

L'organe est alors complètement inexcitable, soit mécaniquement, soit électriquement.

L'expérience suivante peut servir de type.

EXPÉRIENCE

Grenouille verte, 28 grammes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 025 de bornéol en solution dans l'huile, à 9 h. 10.

Heures	Nombre de pulsations par minute	Observations
h. m.		
9 10	44 (normal)	»
9 18	44	»
9 22	42	»
9 26	42	Contractions plus énergiques.
9 30	42	»
9 40	38	»
10 04	36	Systole brusque et énergique.
10 22	34	»
10 40	32	»
11	30	»
11 30	28	»
12 30	26	Diastole en deux temps. Le cœur se dilate à moitié, s'arrête un instant puis se dilate complètement.
1 20	22	»
2 30	22	Diminution de l'énergie systolique.
3 15	18	»
4	12	»
5 20	8	Systole très faible; cœur dilaté presque totalement en diastole.

D'après STOCKMANN, une dose de 4 à 5 milligrammes amène rapidement la phase d'augmentation d'énergie et de ralentissement, mais sans jamais produire la paralysie du myocarde.

L'administration préalable de 1 milligramme d'atropine n'empêche pas le ralentissement de se produire ; l'action du médicament ne se porte donc pas sur le système nerveux central ni sur les extrémités périphériques du pneumogastrique.

L'excitation du pneumogastrique, après administration du bornéol, ne provoque plus l'arrêt du cœur ; la diminution du nombre des contractions cardiaques n'est donc pas due à une irritation des extrémités périphériques du pneumogastrique, qui sont au contraire paralysées par le bornéol. Il est vraisemblable, comme l'indiquent Hamack et Witkowsky pour le camphre, que le bornéol agit sur le muscle cardiaque lui-même et non sur les ganglions du cœur ; mais il n'existe à ce sujet aucune expérience permettant d'affirmer nettement le fait.

Pellacani et Stockmann ont surtout étudié l'influence du bornéol sur la circulation chez les mammifères.

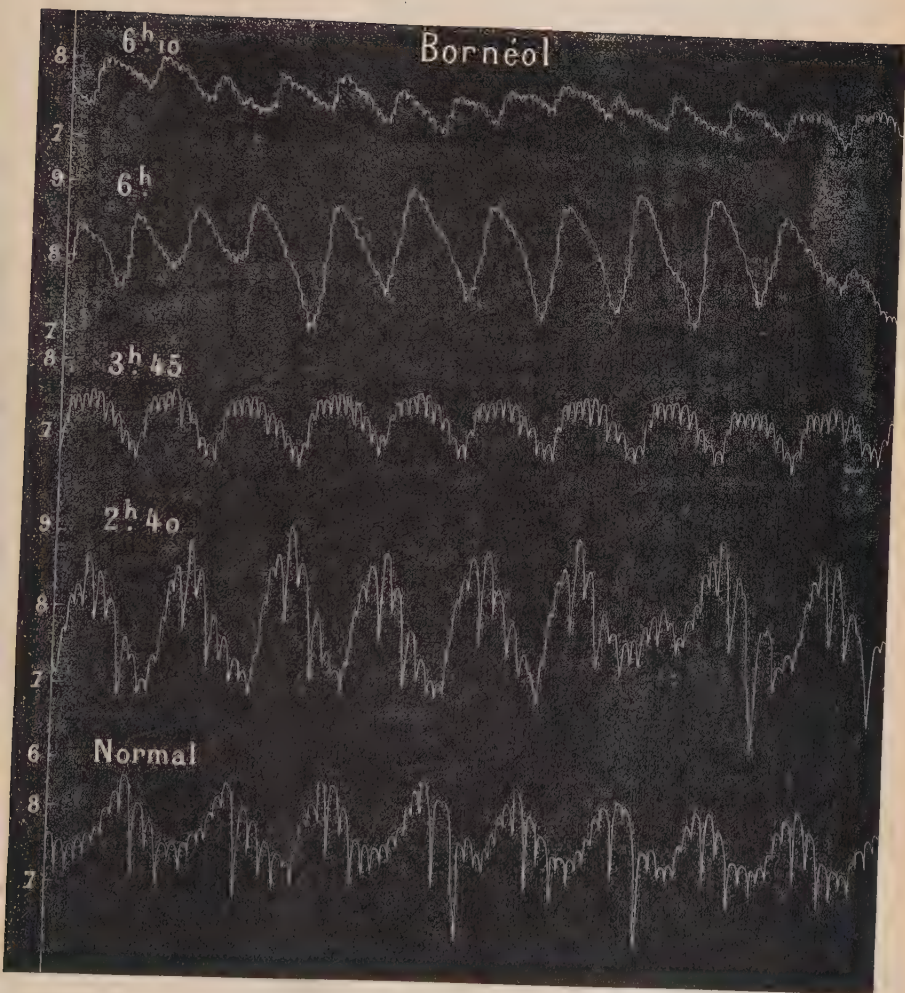
Pellacani, opérant sur le chat, obtint une chute marquée de la pression sanguine accompagnée d'une accélération du pouls sensible. Il opérait avec des doses de 3 grammes et plus, suffisantes pour provoquer de la paralysie et du collapsus chez ces animaux.

Stockmann opère avec des doses plus faibles et obtient des résultats différents. Avec des doses de 1 gramme de bornéol, il trouve que les modifications de la pression sanguine ne sont pas constantes. Dans quelques-unes de ses expériences, il constate une légère baisse dans la pression (avec des quantités plus élevées de bornéol, la pression diminue plus rapidement et d'une façon plus considérable) ; tandis que dans d'autres il voit des élévations

périodiques de la pression sanguine. Le cœur restait toujours régulier et battait fortement ; le nombre des pulsations s'élevait, ou au contraire s'abaissait légèrement suivant les cas. Le pneumogastrique demeurait toujours excitable et ne perdait pas son pouvoir d'arrêt sur le cœur.

Dans nos expériences sur le chien, comme on pourra le vérifier dans l'expérience suivante, des doses moyennes de bornéol (0 gr. 40 par kilogramme) provoquent simplement une légère augmentation du nombre des contractions cardiaques qui deviennent un peu plus énergiques ; la pression sanguine s'élève un peu aussi, mais de façon peu sensible. Cet état persiste avec de minimales oscillations pendant un temps assez notable.

En employant des doses fortes (2 gr. 43 par kilogramme) on voit se produire une accélération progressive du nombre des contractions cardiaques qui deviennent de moins en moins énergiques. La pression présente quelques oscillations, mais reste très voisine de la normale, légèrement supérieure. Elle est surtout influencée par les tremblements convulsifs et les troubles respiratoires. Dans une deuxième période, l'animal se calme, les contractions du cœur diminuent de nombre et reprennent de l'énergie ; la pression baisse un peu et tombe légèrement au-dessous de la normale ; puis tout rentre dans l'ordre au bout de quelque temps.



EXPÉRIENCE

Bornéol : chien griffon, 7 kil. 500.

Ingestion par la sonde œsophagienne de 3 grammes de Bornéol à 2 h. 16 et de 13 grammes à 3 h. 12 (solution dans l'huile d'amandes douces à 1/20).

Vitesse du cylindre, 2 millimètres par seconde.

Heures	Pulsations par minute	Pression en centimètres de Hg	Respira- tion par minute	Observations
h. m.				
Normal	94	14 — 17	10	»
2 30	122	12,4 — 17,6	12	Respiration plus ample.
2 40	100	13,6 — 18,2	10	»
2 55	108	14 — 19	9	Respiration spasmodique. Quelques mouvements spasmodiques localisés.
3 10	128	15 — 18,6	9	»
3 12	Ingestion de 13 grammes de bornéol.			
3 16	128	14,4 — 17,3	12	Quelques pauses respira- toires.
3 25	138	14,6 — 17,7	14	»
3 35	124	13,4 — 16,0	13	»
3 45	124	13,4 — 15,3	12	»
4	154	14,1 — 15,8	14	»
4 15	142	14,6 — 16	15	»
4 30	142	14,8 — 16,4	15	»
4 45	148	15,0 — 16,7	15	Tremblements convulsifs.
5	146	14,6 — 16,6	15	»
5 15	148	14,6 — 16,8	15	»
5 30	145	14,8 — 16,3	15	Mouvements spasmodi- ques.
6	140	14,0 — 17,7	15	Respiration difficile, ron- chus.
6 15	186	14,9 — 16,3	16	Tremblements continus.
6 30	190	15,4 — 16,6	22	»

A partir de cet instant, l'animal se calme, la pression baisse, le pouls se ralentit. Le lendemain l'animal se rétablit.

En résumé, le bornéol à doses moyennes agit comme un tonique de l'appareil circulatoire ; à doses plus fortes, comme un excitant réel du cœur.

Stockmann a étudié l'action de ce corps sur les vaisseaux périphériques, au moyen de circulations artificielles dans des organes isolés ; dans ses expériences, le bornéol

provoque une vaso-dilatation des vaisseaux périphériques, avec accroissement de l'écoulement du sang. Ce fait permet d'interpréter la constance de la pression sanguine sous l'influence de ce médicament, malgré l'augmentation d'énergie des contractions cardiaques. Cette action vasodilatatrice périphérique est très probablement d'origine centrale et semble provoquée par la paralysie cérébrale qui se produit rapidement avec ce corps.

Pellacani a noté des augmentations périodiques de la pression sanguine ; nous n'avons pu les rencontrer et elles doivent très probablement être mises sur le compte de troubles respiratoires.

Le bornéol ne provoque aucune modification appréciable du sang. Stockmann, qui avait voulu vérifier s'il possédait une action analogue à celle qu'a constatée Binz et ses élèves sur les leucocytes pour les huiles essentielles, n'a pu trouver aucune différence au sujet de leur nombre.

§ IV. — Action sur la respiration.

Sous l'influence de doses moyennes de bornéol, la respiration est toujours légèrement ralentie et plus ample. Avec des doses élevées, au contraire, elle s'accélère progressivement, au fur et à mesure que l'on voit apparaître l'accélération cardiaque, Elle devient spasmodique, mais cependant reste assez régulière ; les accidents convulsifs qui surviennent à la période d'état de l'intoxication l'influencent fortement.

§ V. — **Action sur les muscles.**

De multiples expériences sur la grenouille nous ont démontré que, comme d'ailleurs Stockmann avait pu le constater, le bornéol ne possède aucune action particulière sur les muscles. L'excitabilité diminue simplement à la fin des intoxications mortelles et disparaît définitivement au moment de la mort de l'animal.

CHAPITRE III

Action physiologique des éthers du bornéol.

Pour nous rendre compte de l'action possible exercée par les éthers du bornéol dans l'action thérapeutique de la racine de valériane fraîche, nous avons expérimenté un certain nombre de corps de cette série en les comparant entre eux et avec le bornéol.

Les éthers employés furent le *formiate*, l'*acétate*, le *propionate* et le *valérianate* de bornéol. Disons le tout de suite, ces divers éthers possèdent, à très peu de chose près, la même activité physiologique ; le formiate nous a seulement paru un peu plus irritant ; nous avons particulièrement étudié le valérianate et l'acétate afin de savoir si l'acide valérianique venait modifier, d'une façon autre que l'acide acétique, l'action pharmacodynamique du bornéol éthérifié et de vérifier la loi de BRISSEMORET : « Au point de vue physiologique comme au point de vue chimique, la fonction éther est une fonction dérivée ; elle peut avoir, il est vrai, une influence sur l'intensité de l'action pharmacodynamique d'un composé organique, mais elle ne lui confère pas cette action. »

Ces acides acétique, propionique, valérianique, ne pos-

sédant pas d'action élémentaire, à proprement parler, devront retrouver dans leurs éthers bornéoliques l'action exagérée de l'élément alcoolique. C'est ce que l'expérience a vérifié une fois de plus.

On a, en effet, tendance à attribuer à l'acide valérianique une action physiologique particulière qui le ferait sortir des acides de sa série. KIOUKA, dans un travail récent, où il vérifiait complètement l'étude de la valériane fraîche faite par MM. POUCHET et CHEVALIER, a l'air de partager, du moins en partie, cette opinion et, s'il n'attribue pas la valeur thérapeutique de la valériane à la présence de l'acide valérianique, il accorde cependant une grande importance à ce radical acide pour l'obtention des dérivés à molécule complexe douée de propriétés antispasmodiques ou même hypnotiques. Comme l'ont démontré les recherches de Rabuteau de Harras, de MM. Pouchet et Chevalier, l'acide valérianique ne possède seul ou en combinaison que les propriétés des acides gras de sa série ; il se transforme dans l'organisme en carbonate alcalin et exerce une légère action excitante sur le système nerveux central. L'étude comparée de l'acétate et du valérianate de bornéol vient encore confirmer ces faits déjà acquis.

§. I. — Action générale et toxicité.

L'action générale des divers éthers du bornéol est en tous points comparable, à l'intensité près, à celle du bornéol.

La symptomatologie des effets produits par l'injection ou l'ingestion de doses faibles ou fortes est, pour ainsi dire, calquée sur celle de ce corps. On peut cependant dire que le formiate s'en écarte un peu en raison de son action irritante, particulièrement intense ; pour les autres éthers de la série, acétate, propionate, valérianate, les effets sont très sensiblement comparables, et la seule différence que l'on puisse trouver entre eux est une différence de toxicité faible en faveur de l'acétate. Pour une même intensité d'action physiologique, il faut employer une quantité moindre de cet éther ; la diminution du poids de la molécule (le poids moléculaire de l'acide acétique étant moins élevé que celui de l'acide valérianique) ne suffit pas à motiver cette augmentation d'activité.

L'examen comparatif des tableaux suivants suffira à démontrer la justesse de nos conclusions :

Formiate de bornéol.

Poids	Centimètres cubes injectés	Quantité par kilogram.	Observations
gr.		gr.	
750	1 10	1 50	Mort en 55 minutes.
630	0 70	1 10	— 1 heure.
580	0 60	1	— 1 h. 25.
610	0 55	0 90	— 1 h. 30.
520	0 40	0 80	— 4 heures.
750	0 50	0 70	Survie après de fortes convulsions.
600	0 40	0 65	Mort dans la nuit.
520	0 30	0 60	Survie.
400	0 30	0 50	Survie.
510	0 25	0 50	Survie.

Acétate de bornéol.

Poids	Centimètres cubes injectés	Quantité par kilogram.	Observations
gr.		gr.	
750	1 30	1 75	Mort en 30 minutes.
810	1 20	1 50	— 45 —
630	0 80	1 30	— 3 heures.
580	0 70	1 20	Mort dans la nuit.
720	0 80	1 15	Mort le lendemain.
600	0 65	1 15	Mort tardive au bout de 6 jours.
475	0 50	1 10	Mort le lendemain.
500	0 55	1 55	Survie.
480	0 45	0 95	Survie.
450	0 35	0 80	Survie.

Valérianate de bornéol.

Poids	Centimètres cubes injectés	Quantité par kilogram.	Observations
gr.		gr.	
650	1 10	1 70	Mort en 20 minutes.
720	1 10	1 60	— 20 —
530	0 80	1 50	— 35 —
600	0 65	1 40	— 2 heures.
520	0 65	1 30	— 1 h. 50.
630	0 75	1 20	Mort le soir.
720	0 80	1 15	Mort dans la nuit.
605	0 65	1 10	Mort le lendemain.
400	0 40	1 00	Mort tardive au bout de 3 jours.
550	0 50	0 95	Mort le soir.
620	0 55	0 90	Survie.
540	0 45	0 80	Survie.
560	0 40	0 70	Survie.

Ainsi donc, par ordre de toxicité décroissante, nous plaçons d'abord le formiate de bornéol (0,60-0,65 par kilogr.), le valérianate (0,90-0,95), puis l'acétate (1,10-1,15).

§ II. — Action sur les divers appareils.

Pour éviter de nous répéter, nous ne ferons que rapporter un certain nombre d'expériences qui sont presque calquées sur celles précédemment étudiées à propos du bornéol, et qui montrent l'identité d'action pharmacodynamique de ces corps.

EXPÉRIENCE I

Grenouille, 35 grammes.

Injection, à 9 heures 10, de $\frac{1}{5}$ de centimètre cube d'*acétate de bornéol* sous la peau de la cuisse. Dans les quelques minutes qui suivent l'injection, l'animal fait des mouvements violents. des sauts, des contorsions, peut-être dues à l'action irritante de la substance ; puis il se calme et ne présente plus aucun phénomène bien marqué. La sensibilité est cependant un peu émoussée ; l'animal, excité mécaniquement, ne réagit que difficilement.

Le lendemain, il est complètement rétabli.

On lui injecte alors, dans les sacs lymphatiques dorsaux, $\frac{1}{2}$ centimètre cube de la substance ; elle réagit violemment de la même manière pendant quelques minutes. puis brusquement elle est prise de convulsions toniques, croise ses pattes et ressemble à une grenouille à qui l'on a injecté de la strychnine, avec cette différence qu'une excitation, même intense, n'arrive pas à reproduire la crise convulsive. A la suite de cette crise, elle devient flasque et présente de l'impuissance motrice absolue. La respiration est tout à fait superficielle ; les excitations violentes amènent cependant des réactions encore énergiques ; la paralysie n'est qu'apparente. Au bout de quel-

ques heures, la respiration s'arrête complètement; de temps à autre surviennent quelques secousses, puis toutes les manifestations vitales cessent, sauf en ce qui concerne les battements du cœur qui se ralentissent et deviennent de moins en moins perceptibles. Ils s'arrêtent définitivement le lendemain.

EXPÉRIENCE II

Chat, 2.700 grammes. Légère éthérisation; puis, pendant la narcose, ingestion par la sonde de 4 gramme d'*acétate de bornéol* en solution huileuse, à 3 heures du soir.

On remarque, dans l'après-midi, des phénomènes d'excitation; l'animal pousse des cris et a une démarche titubante. Il fait des sauts très énergiques, mais retombe souvent à plat. Le lendemain, le chat est plus déprimé; il marche difficilement d'une façon incertaine; il titube et vacille, même étant assis sur son train postérieur. Par moments, des tressaillements isolés parcourent son corps entier. Cet état dure jusqu'à la nuit; le lendemain, le chat se remet progressivement.

EXPÉRIENCE III

Chat, 2.250 grammes. Introduction dans l'estomac par la sonde, comme précédemment, de 2 grammes d'*acétate de Bornéol* en solution huileuse, à 3 heures 15.

Dans la soirée, vers 6 heures 30, le chat, très agité, pousse des cris, vacille en marchant, tombe même parfois.

Le lendemain matin, vers 8 heures, le chat, toujours très agité, marche sans discontinuer et tombe fréquemment. On note des tressaillements isolés de son corps tout entier.

A 10 heures, on introduit de nouveau dans l'estomac du

chat 3 grammes d'acétate de bornéol ; une heure après, l'animal, après avoir manifesté, comme la veille, de l'excitation, paraît abattu et paresseux ; il se meut difficilement, vacille même au repos. Des tressaillements cloniques parcourent son corps ; ils sont surtout sensibles à la tête qui se renverse en arrière par instants.

A midi et demi, on le retrouve couché sur le côté, présentant de la paralysie du train postérieur. Il ne peut se dresser sur ses pattes, pousse des miaulements presque ininterrompus. Des convulsions cloniques se montrent à intervalles irréguliers.

A 4 heures, le chat a perdu connaissance ; il est complètement paralysé ; les tremblements et les convulsions cloniques généralisées se succèdent sans interruption à présent, présentant parfois le caractère d'accès nettement épileptiformes.

L'excitabilité réflexe est très augmentée.

Le chat meurt vers 6 heures 40 du soir sans qu'on s'en aperçoive.

EXPÉRIENCE IV

Chat, 2.300 grammes. Ingestion de 3 gr. 50 d'*acétate de bornéol* en solution dans l'huile, par voie stomacale, à 8 heures 25.

Période d'excitation peu intense pendant les quatre premières heures. Cris, sauts, titubations. Pendant le reste de la journée, il est assis, paraît très abattu et ne se meut qu'avec difficulté. Il vacille en marchant et même au repos.

Le lendemain, même état. Sa démarche est toujours incertaine ; les pattes de derrière sont écartées et présentent nettement de la paralysie.

Par instants, l'animal entier est agité par des tremblements.

La sensibilité n'est pas altérée ; l'excitabilité réflexe est augmentée.

A la fin de la journée, les tremblements deviennent continus ; par intermittences se produisent des convulsions généralisées à prédominance clonique ; l'animal couché est incapable de faire un mouvement. Le cœur est accéléré. Il en est de même de la respiration. Il meurt dans la nuit. Le cadavre est encore chaud le lendemain matin à 8 heures.

Chez le chien, il faut arriver à des doses de 2 gr. 50 d'acétate de bornéol par kilogramme pour voir se produire des phénomènes d'intoxication tout à fait analogues. La seule différence qu'on puisse constater, c'est la prédominance encore plus marquée de tremblements qui sont presque constants dans la plupart des cas, alors que les convulsions proprement dites se montrent beaucoup plus rarement et seulement dans les cas d'intoxication mortelle, à la suite de l'emploi de fortes doses.

EXPÉRIENCE V

Chat, 3.000 grammes. Ethérification légère, puis section de la moelle à la hauteur de la première vertèbre dorsale à 8 heures.

A 1 heure, on constate que le chat a bien supporté l'opération ; il est couché, tranquille, et essaie, par instants, de se relever ; l'excitabilité du train postérieur est un peu plus accentué que celle du train antérieur.

A ce moment, on lui donne 4 grammes d'*acétate de bornéol* au moyen de la sonde après une nouvelle éthérisation légère.

3 heures. Tressaillements cloniques intermittents dans les pattes antérieures ; l'excitabilité réflexe du train postérieur

est toujours grande et dépasse de beaucoup à présent celle du train antérieur.

4 heures. Nouvelle ingestion de 3 grammes d'*acétate de bornéol*.

4 h. 30 : Hyperexcitabilité réflexe prononcée ; si l'on touche une partie quelconque de l'animal, même située dans le train antérieur, on provoque un mouvement de la queue.

4 h. 45. On voit se produire de violents tressaillements du train antérieur. Ils sont entrecoupés d'accès épileptiformes types avec opisthotonos et mouvements ambulatoires des pattes postérieures.

5 h. 30. Même état. Tressaillements isolés des pattes postérieures, les pattes de devant restant immobiles à cet instant.

6 h. 25. Phénomènes convulsifs augmentant d'intensité dans les deux portions du corps de l'animal. Ils sont presque ininterrompus.

Le lendemain matin, à sept heures, l'animal est trouvé sans connaissance et sans mouvements. De temps à autre, à peine voit-on se produire quelques secousses des membres antérieurs ; le cœur ralenti est à peine perceptible ; la respiration lente et profonde est difficile.

9 h. 25. Mort de l'animal.

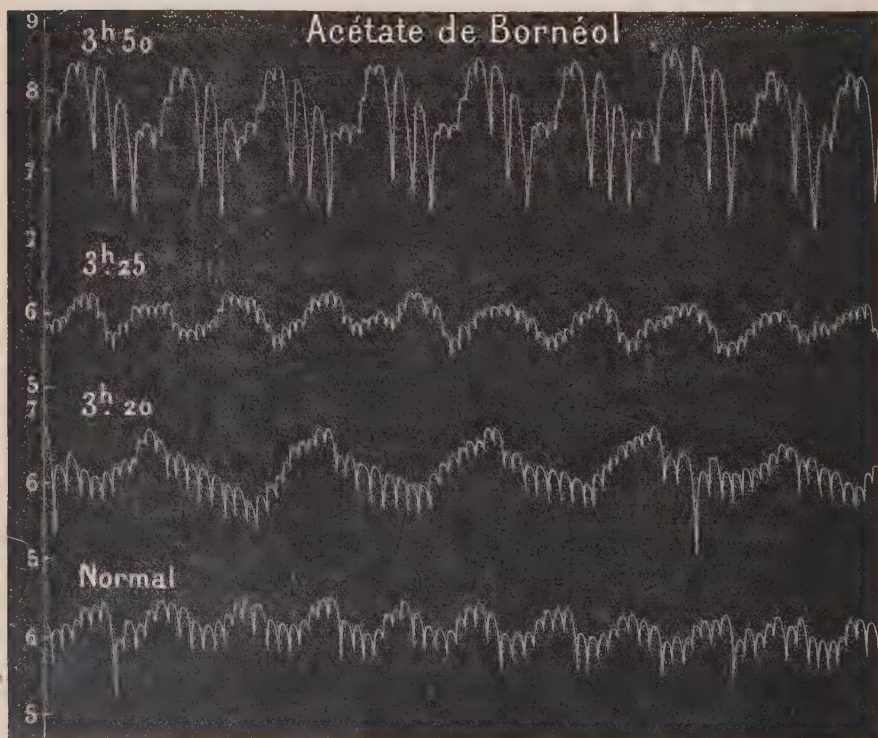
L'autopsie montre que la section de la moelle avait été complète.

EXPÉRIENCE VI

Grenouille verte, 35 grammes. Injection dans les sacs lymphatiques dorsaux de 0 gr. 04 d'*acétate de bornéol* en solution dans l'huile (1 cmc.)

Heures	Nombre de pulsations par minute	Observations
Normal	48	»
h. m.	»	Injection d'acétate de bornéol.
4 15	»	Augmentation d'énergie.
4 20	37	Augmentation énorme d'énergie.
4 32	36	Quelques irrégularités : ralentissement.
4 50	36	»
5 20	30	»
6	26	»
6 30	24	Pauses diastoliques, ralentissement.
7	24	»
7 25	24	»
9 35	24	Diminution de l'énergie ; dédoublement systolique et diastolique ; paresse des mouvements.

Le lendemain matin, battements très faibles et lents. Ils s'arrêtent vers 10 heures et demie.



EXPÉRIENCE VII

Chien boule : 7 kil. 500.

Ingestion par la sonde œsophagienne de 10 centimètres cubes d'*acétate de bornéol* en solution dans 5 centimètres cubes d'huile d'amandes douces, à 3 h. 05.

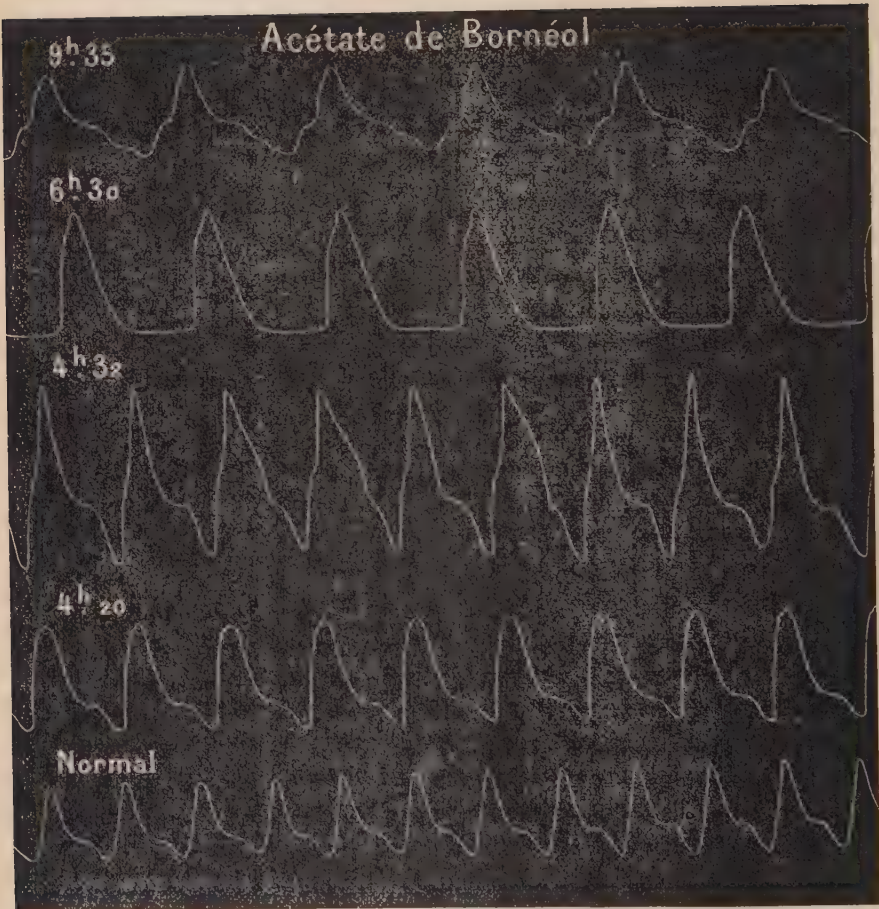
Chien chloralosé par injection intra-veineuse.

Pression fémorale avec le kymographion de Ludwig. Respiration avec le pneumographe de P. Bert.

Vitesse du cylindre, 2 millimètres par seconde.

Heure	Pulsations par minute	Pression sanguine en centim. cubes de Hg	Respira- tion par minute	Observations
h. m.				
Normal	96	11 — 13	14	»
3 06	108	9,8 — 13	12	Respiration plus ample.
3 20	100	9,6 — 11,5	6	Pulsations plus énergi- ques.
3 21	140	10,9 — 12,6	12	Pulsations diminuent d'in- tensité.
3 40	142	12,4 — 14,6	12	»
4	150	12,4 — 14,2	12	Tremblements convulsifs.
4 15	154	12,4 — 15	14	»
4 30	160	12 — 14	16	Respiration spasmodique.
4 45	168	11,5 — 13,4	17	Pulsations très peu in- tenses.
5	180	11,5 — 13,2	19	»
5 15	170	11,8 — 14,4	20	»
5 30	100	12,4 — 14,6	10	Respiration plus ample, les pulsations sont de nouveau plus énergi- ques.
5 40	86	12 — 16	11	»
5 50	80	13 — 17	18	»
6 05	97	13,5 — 17	15	Convulsion généralisée.
6 30	104	12 — 16	12	L'animal se réveille.

L'animal se rétablit les jours suivants.



EXPÉRIENCE VIII

Valérianate de bornéol : chien berger, 7 kil. 800.

Ingestion en deux fois par la sonde œsophagienne de 30 centimètres cubes de *valérianate de bornéol* dissous dans 100 centimètres cubes d'huile.

10 centimètres cubes à 2 h. 05.

20 centimètres cubes à 4 h. 25.

Chien chloralosé par injection intra-veineuse.

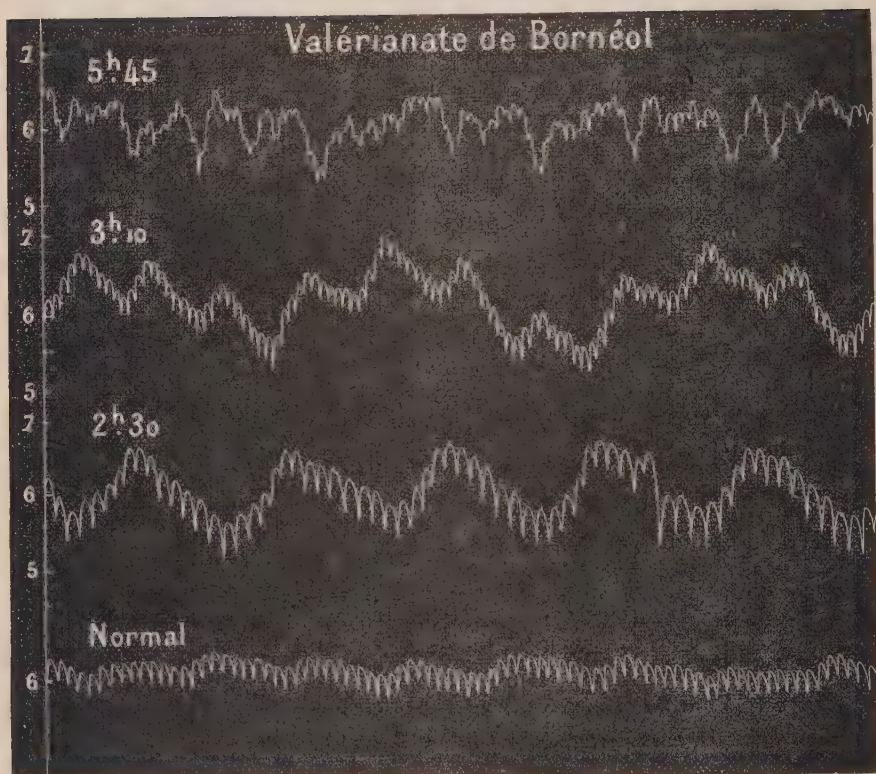
Pression fémorale avec le kymographion de Ludwig ; respiration avec le pneumographe de P. Bert.

Vitesse du cylindre, 2 millimètres par seconde.

Heure	Pulsations par minute	Pression en centimètres cubes de Hg	Respira- tion par minute	Observations
Normal				
h. m.	104	11,4 — 12,5	10	Respiration faible.
2 10	112	11,4 — 12,5	10	»
2 15	96	11,2 — 13	6	Pulsations plus énergi- ques.
2 30	84	11 — 13,8	8	»
2 35	98	12 — 13,6	11	»
2 40	112	11,4 — 13,4	12	»
2 45	128	11,4 — 15	13	Tremblements.
2 55	138	12 — 14,2	15	Pulsations diminuent d'in- tensité.
3 10	125	10 — 14	14	Respiration irrégulière spasmodique.
3 25	144	12,8 — 15,2	15	»
3 35	142	11 — 15	15	»
3 45	146	11,6 — 13,8	16	Respiration redevient ré- gulière.
4	150	11 — 13	14	»
4 10	150	10,4 — 13,4	15	»
4 15	150	» »	15	Ingestion [de 20 cmc. de valériane.
4 20	145	11 — 13	17	»
4 30	138	9,4 — 11,5	20	Diminution considérable de l'énergie des pulsa- tions.
4 35	136	10 — 13,4	21	Respiration spasmodique et irrégulière.
4 45	140	10,2 — 13	25	Tremblements convulsifs continus.
5 10	150	10 — 14	27	»
5 20	156	11 — 13,3	34	Respiration faible et spas- modique.
5 30	154	11 — 12,8	34	»
5 45	140	11 — 13	20	»
6	132	10 — 12,3	18	»

L'animal se rétablit les jours suivants.

Figure IV.



Ces quelques expériences nous montrent bien la complète identité d'action, à l'intensité près, du bornéol et de ses éthers. Elles nous montrent aussi que le radical acide n'a qu'une influence tout à fait secondaire et négligeable dans la plupart des cas.

Chez les animaux à sang froid, il se produit rapidement une paralysie motrice d'origine centrale. On constate également une légère exagération des réflexes et des convulsions que l'on ne retrouve pas avec le bornéol.

Chez les animaux à sang chaud, des phénomènes d'excitation ont lieu, plus ou moins intenses suivant les espèces, qui ne sont provoqués que plus rarement et plus faiblement par le bornéol.

En ce qui concerne la circulation, la pression sanguine est toujours légèrement supérieure à la normale. Ce n'est qu'avec des doses fortes, entraînant des phénomènes d'intoxication grave et seulement au bout d'un certain temps, que se montre, comme avec l'essence de valériane, de l'abaissement de la pression générale, avec des alternatives rapides d'augmentation et de diminution.

On peut aussi remarquer que les éthers du bornéol donnent tous lieu à un ralentissement des battements cardiaques en augmentant leur énergie.

L'examen des autres appareils donne des résultats complètement identiques à ceux provoqués par le bornéol lui-même. Nous n'insisterons donc pas davantage sur ce sujet.

CHAPITRE IV

Pharmacologie.

Les divers éthers du bornéol sont des liquides légèrement huileux doués d'une odeur forte aromatique, d'une saveur brûlante ou désagréable. Ils sont insolubles dans l'eau et s'émulsionnent difficilement. Ils sont solubles dans l'alcool, l'éther et les huiles en toute proportion.

En raison de leurs propriétés, ces éthers ne peuvent être administrés en potions ; on pourrait cependant faire une solution alcoolique ; mais on a constaté que, dans ces conditions, il se produisait plus facilement une action irritante sur la muqueuse gastrique.

Ils sont entrés récemment dans la thérapeutique sous forme de *capsules gélatineuses* contenant de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 d'éther par capsule.

En Allemagne, SIEDLER a préconisé sous le nom de *Bornyval*, le valérianate de bornéol. En France, Delattre a désigné sous le nom de *panvalérine* un mélange d'acétate et de valérianate de bornéol.

Ces capsules gélatineuses se dissolvent dans l'estomac ; mais l'absorption de l'éther se fait surtout dans l'intestin. La résorption du médicament est complète seulement au

bout de deux heures au minimum, comme l'ont montré les expériences de Beddier, de Berlin.

Il faut, pour obtenir des effets thérapeutiques, administrer ces éthers à la dose de 0 gr. 40 à 0 gr. 60; mais, dans un certain nombre de cas, il faut, pour avoir un effet sédatif durable, arriver à des doses de 0 gr. 75 et même de 1 gramme. Ces éthers présentent un grand avantage sur les préparations de valériane connues sous le nom de valérianate d'ammoniaque, qui ne sont que des solutions d'extrait de valériane et de valérianate d'ammoniaque cristallisé dans un liquide approprié. Ces dernières ont une odeur et un goût franchement désagréables; de plus, leur activité est très variable, l'extrait de valériane étant seul actif, plus ou moins suivant son mode de préparation. Le valérianate d'ammoniaque est totalement dépourvu d'action antispasmodique et possède, au contraire, une légère action excitante, comme celle du carbonate d'ammoniaque, par exemple.

Étude thérapeutique.

La valériane fut considérée de tout temps comme un antispasmodique merveilleux; ce n'est guère que dans ces dernières années que l'on s'est rendu compte, d'une façon scientifique, de la manière dont elle agissait réellement.

Les préparations de valériane, convenablement préparées, c'est-à-dire de façon à éviter, par suite du contact de l'air et de la chaleur, la décomposition des différents

principes constituants actifs, sont douées d'un pouvoir thérapeutique très appréciable. Par contre, les diverses préparations galéniques, teintures, extraits, ont presque totalement perdu leurs propriétés physiologiques.

PARENT, dans sa thèse, a fort bien montré toutes ces transformations. MM. Pouchet et Chevalier, sous l'inspiration desquels il a fait sa thèse, avaient démontré d'une façon très nette que l'activité de la valériane était due en grande partie à son essence et que, d'autre part, la partie la plus active de cette essence était constituée par les éthers du bornéol, qui sont doués de réelles propriétés sédatives du système nerveux central.

A vrai dire, comme ils l'ont vérifié, les éthers du bornéol ne peuvent rendre compte de l'énergie, de l'activité de la valériane fraîche; ils sont contenus dans celle-ci en trop faible quantité et il est nécessaire de faire intervenir, pour expliquer cette action, soit un état spécial favorisant l'action pharmacodynamique, soit la présence d'un autre corps, encore inconnu, synergique de l'action de ces éthers. A un certain moment, on a parlé de la présence dans la racine de valériane d'un corps à fonction alcaloïdique dénommé par Wolyblewsky chatinine. Ce corps, à l'heure actuelle, est tenu pour hypothétique. Cependant, en présence des faits aujourd'hui acquis, il est nécessaire de reprendre cette question aussi bien au point de vue chimique qu'au point de vue physiologique. Nous savons que ces recherches ont lieu en ce moment au laboratoire de pharmacologie et que M. le professeur POUCHET et M. le docteur CHEVALIER travaillent à élucider cette question délicate.

Quoi qu'il en soit, dès maintenant on peut dire que, parmi les divers principes actifs de la valériane, seuls résistent à l'expérimentations les éthers du bornéol. L'acide valérianique et ses sels métalliques sont presque délaissés et reconnus inactifs ; les divers dérivés organiques de cet acide, étudiés et proposés ces derniers temps, ne donnent que des résultats médiocres ; et si, dans certains cas, ils ont pu rendre des services et exercer une action dépressive sur le système nerveux central, leurs inconvénients sont tels qu'il faut les manier avec prudence et qu'ils ne peuvent être administrés d'une façon indifférente en raison de leur pouvoir irritant et toxique. Seuls sont restés, avec ces restrictions, le *validol*, mélange de menthol et d'éther menthylique de l'acide valérianique et le *valyl*, amide diéthylique de l'acide valérianique.

Les éthers du bornéol, au contraire, sont des produits à activité thérapeutique constante, de toxicité faible, d'action irritante également faible et pouvant être facilement évitée. Leur action physiologique, bien élucidée aujourd'hui, montre qu'ils possèdent, à dose faible, une *action excitante* sur le système nerveux central et que, au contraire, à doses fortes, ils exercent une *action sédative énergique* sur ce même système nerveux central, et peuvent agir comme *hypnotiques* et *analgésiques*, en raison même de cette action sédative.

Leur *toxicité faible* permet de les administrer à dose assez considérable sans aucun inconvénient. Leur administration peut être continuée pendant une période de temps assez longue pour obtenir une modification durable dans l'état nerveux du sujet et cela sans accoutu-

mance. Dans un certain nombre de cas, on peut voir se produire, après quelques jours d'administration continue, une action se prolongeant après la cessation du médicament.

Outre leur action sur le système nerveux central, ces éthers agissent sur les vaso-moteurs et provoquent des alternatives de dilatation et de constriction des vaisseaux périphériques, supprimant par ce mécanisme les spasmes vasculaires.

Sur le système circulatoire, leur action se traduit surtout par un ralentissement des contractions cardiaques avec augmentation d'énergie systolique et d'amplitude diastolique accompagnée d'un léger abaissement de la tension sanguine.

En un mot, ils peuvent être considérés comme des toni-régulateurs cardiaques.

En Allemagne, RIEDEL, SIEDLER, HIRSCHLAFF ont employé avec succès le valérianate de bornéol, en capsules de 0 gr. 25, administrées à la dose de trois ou quatre par jour, soit 0 gr. 75 à 1 gramme de médicament.

En France, ces éthers n'avaient fait l'objet d'aucun travail. Il nous a paru intéressant, après les travaux physiologiques de M. le professeur POUCHET et de M. le docteur CHEVALIER, de voir si ces éthers étaient réellement capables de donner des résultats thérapeutiques intéressants.

L'hôpital de Cherbourg, où nous avons passé cette dernière année, nous a fourni un large champ d'expériences; un certain nombre de nos confrères ont bien voulu égale-

ment nous donner les résultats de leur pratique journalière.

Nos observations comportent un certain nombre de cas traités avec le *valérianate de bornéol* pur et d'autres traités avec le mélange *acétate et valérianate de bornéol*, connu sous le nom commercial de *Panvalérine* et qui a été préconisé par M. le professeur LEMOINE, de Lille. Disons tout de suite que ce mélange nous a paru beaucoup plus actif que le valérianate de bornéol seul.

Voici quelques-unes de nos observations.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

Femme A..., 46 ans, état maniaque tournant à la chronicité et évoluant vers la démence ; agitée, ne dormant pas, riant et monologuant toute la nuit.

28 janvier, 4 capsules de 10 centigrammes de panvalérine : dort deux heures.

29 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.

30 janvier, 4 capsules : dort six heures.

31 janvier, 4 capsules : dort cinq heures.

1^{er} février, 4 capsules : dort quatre heures.

2 février, 4 capsules : dort sept heures.

Cet état nocturne satisfaisant cesse en même temps que le médicament.

OBSERVATION II

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

Femme B..., 28 ans, maniaque très agitée avec insomnie continue.

24 janvier, 4 capsules de panvalérine : dort sept heures.

25 janvier, 4 capsules : dort deux heures.

26 janvier, 4 capsules : dort huit heures.

27 janvier, 4 capsules : dort cinq heures.

28 janvier, 4 capsules : dort six heures.

29 janvier, 4 capsules : dort par intervalles.

30 janvier, 4 capsules : dort quatre heures.

31 janvier, 4 capsules : dort sept heures.

1^{er} février, 4 capsules : agitée, pas de sommeil.

2 février, 4 capsules : pas de sommeil.

3 février, 4 capsules : dort sept heures.

4 février, 4 capsules : dort six heures.

La panvalérine cessant, la malade retrouve son agitation nocturne habituelle.

OBSERVATION III

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

X..., femme de 44 ans ; maniaque agitée, ne dormant pas ou très peu.

24 janvier, 5 capsules : dort deux heures.

- 25 janvier, 5 capsules : dort huit heures.
26 janvier, 5 capsules : dort quatre heures.
27 janvier, pas de panvalérine : dort par intervalles.
28 janvier, 4 capsules : dort huit heures.
29 janvier, 4 capsules : dort quatre heures.
30 janvier, 4 capsules : dort cinq heures.
31 janvier, 4 capsules : dort six heures.
1^{er} février, 4 capsules : n'a pas dormi.
2 février, 4 capsules : dort deux heures.

L'agitation devient plus grande, le sommeil beaucoup plus irrégulier encore quand cesse le médicament.

OBSERVATION IV

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

X..., femme de 29 ans, maniaque, agitée, dormant peu.

- 24 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.
25 janvier, 4 capsules : dort sept heures.
26 janvier, 4 capsules : dort trois heures.
27 janvier, pas de panvalérine : dort par intervalles.
28 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.
29 janvier, 4 capsules : dort cinq heures.
30 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.
31 janvier, 4 capsules : dort quatre heures.
1^{er} février, 4 capsules : dort trois heures.
2 février, 4 capsules : dort cinq heures.

L'agitation et l'insomnie réapparaissent à la cessation des capsules.

OBSERVATION V

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

X..., 26 ans, maniaque, agitée, dormant très peu.

24 janvier, 4 capsules : dort huit heures.

25 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.

Une amélioration se produit à ce moment chez la malade ; on cesse la panvalérine, dont on lui redonne quatre capsules le 30 janvier, à cause de l'insomnie de la veille. La malade dort toute la nuit. L'amélioration s'étant maintenue et accentuée, le médicament n'est pas continué.

OBSERVATION VI

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

X..., 66 ans, démente sénile, présentant des hallucinations, surtout nocturnes, qui la font crier et se lever, et parler la nuit.

21 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.

22 janvier, 4 capsules : dort huit heures.

23 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.

24 janvier, 4 capsules : dort toute la nuit.

Survient une affection intercurrente qui emporte la malade rapidement.

OBSERVATION VII

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

X.... 39 ans, mélancolique, persécutée, anxieuse, pleurs, craintes, gémissements ; insomnie relative.

21 janvier, 4 capsules : dort quatre heures, agitée le reste de la nuit.

22 janvier, 4 capsules : dort six heures en deux fois.

Le médicament ne semble pas avoir beaucoup d'action sur cette malade ; car tantôt elle dormait bien sans son secours, tantôt elle ne dormait pas, malgré la prescription de 4 capsules.

OBSERVATION VIII

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

H..., 32 ans, débile mélancolique, atteinte de cystite tuberculeuse, d'où des douleurs ne lui laissant qu'un repos relatif et intermittent la nuit.

La panvalérine ne l'a pas fait dormir davantage. Je dois dire que la morphine ne la calmait guère plus, et que l'eau distillée en injection sous-cutanée guère moins que la morphine.

OBSERVATION I X

(Docteur Tissot.)

(Asile de Villejuif.)

X..., 28 ans, épileptique, ayant très peu de crises et suivant déjà un traitement approprié à sa maladie, se plaint d'avoir des mouvements involontaires convulsifs des membres. Elle en avait un nombre assez considérable dans la journée. Deux capsules de panvalérine, une le matin et l'autre le soir, la soulagent beaucoup.

OBSERVATION X

(Due à l'obligeance du docteur Chevalier.)

Mme M..., 56 ans, me consulte au début de décembre 1904. Elle est atteinte depuis quinze jours d'un eczéma très prurigineux, diffus, mais surtout accusé au coude et au creux poplité.

J'indique un régime, un traitement général et un traitement local ; mais le prurit reste intolérable.

17 décembre, 4 capsules de panvalérine : une légère amélioration est constatée.

18 décembre, 5 capsules : prurit diminué.

Du 19 au 22, 4 capsules : amélioration considérable.

23 décembre, pas de valérianate de bornéol : les démangeaisons ont tendance à reparaitre.

On continue la panvalérine à la dose de quatre capsules par jour jusqu'à la fin de décembre. Le prurit va diminuant ; d'ailleurs, la poussée eczémateuse va graduellement décroissante.

OBSERVATION XI

(Due à l'obligeance du docteur Duflos.)

Mme X..., 31 ans, hystérique. Crises douloureuses, entéralgies, insomnie intermittente.

Deux, puis quatre capsules de panvalérine élèvent le temps de sommeil de deux à six et sept heures.

OBSERVATION XII

(Même auteur.)

Mlle M..., 38 ans, contracture hystérique. Impotence absolue des membres inférieurs, céphalées fréquentes, insomnie persistante.

Quatre capsules de panvalérine procurent plusieurs heures de sommeil calme.

OBSERVATION XIII

(Même auteur.)

Mlle L..., 35 ans, hystérie. Attaques fréquentes, insomnie.

La panvalérine, à la dose de quatre capsules, est sans effet sur les attaques, mais donne quelques heures de sommeil.

OBSERVATION XIV

(Même auteur.)

Mme B..., âgée de 32 ans, très impressionnable, se plaint d'insomnies et de syncopes fréquentes. Elle présente des signes de neurasthénie très nets.

Je prescris la panvalérine à la dose de quatre capsules par jour.

Le troisième jour, le sommeil reparait et redevient normal pendant l'emploi du médicament. La malade cesse le traitement au bout de dix jours. Un mois plus tard, elle est obligée de redemander elle-même à reprendre les capsules : même résultat satisfaisant. Actuellement, la malade va bien et a cessé de se soigner.

OBSERVATION XV

(Même auteur.)

Mme G... est âgée de 51 ans, diabétique et rhumatisante. En février 1904, elle me fait appeler, se plaignant de prurit vulvaire intense avec vaginite et névralgie abdomino-génitale très vive. Les démangeaisons l'empêchent de dormir et l'obligent pendant le jour à des soins constants. Pendant trois à quatre mois, tous les traitements sont essayés en vain.

Nous avons recours alors à la panvalérine à la dose de quatre capsules par jour.

Au bout de cinq à six jours d'emploi, le sommeil revient. Les démangeaisons n'ont pas complètement disparu, mais la malade se trouve suffisamment soulagée. Quinze jours plus tard, elle peut cesser l'emploi du médicament, tant ses douleurs et son prurit se sont améliorés ; elle peut reprendre ses occupations ordinaires.

OBSERVATION XVI (personnelle)

G..., 53 ans, excitation maniaque, insomnie et agitation presque continues.

- 6 août, 0 gr. 80 de panvalérine : n'a pas dormi de la nuit.
7 — 0 gr. 40 — a dormi quatre heures.
8 — 0 gr. 40 — a dormi de 3 à 5 heures.
9 — 0 gr. 40 — a dormi de 10 h. à 3 heures.
10 — Pas de panvalérine : agitée une partie de la nuit.
11 — — — a dormi de 10 h. à 6 heures
12 — — — agitée toute la nuit.
13 août. Pas de panvalérine : sommeil avec intervalles d'agitation.
14 août. Pas de panvalérine : agitée une partie de la nuit.
15 août. 0,40 de panvalérine : dort de 9 heures à 2 heures.
16 août. 0,40 de panvalérine : n'a pas dormi.
17 août. Pas de panvalérine : a dormi de 1 heure à 3 heures.
18 août. Pas de panvalérine : a dormi de 10 heures à 3 heures.
19 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit:

OBSERVATION XVII (personnelle).

V..., 22 ans. Excitation maniaque ; passe la plupart de son temps la nuit à chanter et à rire.

- 6 août. 0,30 de panvalérine : a dormi toute la nuit.
7 août. 0,30 de panvalérine : a dormi de 9 heures à 1 heure.
8 août. 0,30 de panvalérine : a dormi toute la nuit.
9 août. 0,30 de panvalérine : a dormi de 8 heures à 1 h. 30 et de 3 heures à 5 heures et demie.
10 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.
11 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.
11 août. Pas de panvalérine : a dormi de 11 heures à 6 heures.
12 août. Pas de panvalérine : a dormi presque toute la nuit.
13 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.
14 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.
15 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.

- 16 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.
17 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.
18 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.
19 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.

OBSERVATION XVIII (personnelle).

L..., 33 ans. Excitation maniaque. Dort très peu, est agitée presque quotidiennement une grande partie de la nuit.

6 août. 0,30 de panvalérine : a dormi de 9 heures à 5 heures.

7 août. 0,30 de panvalérine : a dormi de 8 heures à minuit et demi.

8 août. 0,30 de panvalérine : agitée toute la nuit.

9 août. 0,30 de panvalérine : a dormi de 8 heures et demie à minuit.

10 août. Pas de panvalérine : agitée une partie de la nuit.

11 août. Pas de panvalérine : agitée toute la nuit.

12 août. Pas de panvalérine : agitée une partie de la nuit.

13 août. Pas de panvalérine : sommeil coupé d'agitation.

14 août. Pas de panvalérine : agitée.

15 août. 0,40 de panvalérine : a dormi de 8 heures à 5 heures.

16 août. 0,40 de panvalérine : a dormi de 8 heures à 1 heure.

17 août. Pas de panvalérine : a dormi de 10 heures à 3 heures.

18 août. Pas de panvalérine : a dormi de 8 heures à 4 heures.

19 août. Pas de panvalérine : a dormi de 2 heures à 5 heures.

OBSERVATION XIX (personnelle).

D..., 42 ans. Paralyse générale. Agitation. Insomnie persistante.

6 août. 0,30 de panvalérine : a dormi toute la nuit.

7 août. 0,30 de panvalérine : a dormi toute la nuit.

8 août. 0.30 de panvalérine : a dormi de 8 heures à 5 heures.

9 août. 0.30 de panvalérine : a dormi de 8 heures et demie à 2 heures et de 2 heures et demie à 5 heures.

10 août. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures et demie à 3 heures et de 4 heures à 5 heures.

11 août. Pas de panvalérine : a dormi de 10 et quart à 5 heures.

12 août. Pas de panvalérine : a dormi de 10 heures et demie à 5 heures et demie.

13 août. Pas de panvalérine : a dormi de 11 heures à 3 heures et de 3 heures et demie à 5 heures.

14 août. Pas de panvalérine : a dormi toute la nuit.

15 août. Pas de panvalérine : a dormi de 8 heures et quart à minuit.

16 août. Pas de panvalérine : a dormi assez bien.

17 août. Pas de panvalérine : a dormi de 8 heures et demie à 5 heures.

18 août. Pas de panvalérine : a dormi de 11 heures et demie à 5 heures.

19 août. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures à 2 heures.

OBSERVATION XX (personnelle).

M..., 23 ans. Confusion mentale. Hallucinations. Anxiété. Insomnie.

6 août. 0,30 de panvalérine : a dormi de minuit et demi à 4 heures.

7 août. 0,30 de panvalérine : a dormi quatre heures en trois fois.

8 août. 0,30 de panvalérine : a dormi trois heures en deux fois.

9 août. 0,30 de panvalérine : a dormi de 11 heures à 2 heures et de 3 heures et demie à 5 heures.

10 août. Pas de panvalérine : a dormi de 11 heures à 2 heures et de 3 heures à 5 heures.

11 avril. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures et demie à 5 heures et demie.

12 août. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures à 5 heures.

13 août. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures à 5 h. 45.

14 août. Pas de panvalérine : a dormi de 11 heures à 1 heure.

15 août. 0,40 de panvalérine : a dormi de 8 heures et quart à 5 heures et demie.

16 août. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures à 11 heures et de 2 heures à 5 heures.

17 août. Pas de panvalérine : a dormi de 8 heures à 1 heure.

18 août. Pas de panvalérine : a dormi de 10 heures et demie à 1 heure et demie.

19 août. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures et demie à 3 heures.

OBSERVATION XXI (personnelle).

F..., 32 ans. Excitation maniaque dans une psychose périodique. Insomnie.

12 août, 0,40 de panvalérine : a dormi une heure, a crié et chanté.

13 août. 0,40 de panvalérine : a dormi de 8 heures et demie à 1 heure et de 1 heure et quart à 5 heures.

14 août. Pas de panvalérine : a dormi de minuit à 5 heures.

15 août. 0,40 de panvalérine : a dormi de 9 heures à 11 heures et de minuit à 5 heures.

16 août. 0,40 de panvalérine : a dormi de 8 heures et demie à 1 heure et de 2 heures à 5 heures.

17 août. Pas de panvalérine : a dormi de 8 heures et demie à 5 heures.

18 août. Pas de panvalérine : a dormi de 8 heures à 1 heure et de 8 heures et demie à 5 heures.

19 août. Pas de panvalérine : a dormi de minuit à 2 heures.

20 août. Pas de panvalérine : a dormi de 9 heures à 1 heure et de 3 heures à 4 heures.

OBSERVATION XXII (personnelle).

L. Louise..., 41 ans, hystérique. Douleurs violentes limitées à la partie gauche du corps et surtout accusée dans la région abdominale. Insomnie et agitation nocturne. La morphine n'agit pas avec succès.

7 mars. 2 capsules panvalérine : malade soulagée, insomnie.

8 mars. 3 capsules panvalérine : dort deux heures.

9 mars. 3 capsules panvalérine : dort quatre heures.

10 mars. 4 capsules panvalérine : dort six heures.

11 mars. 4 capsules panvalérine : dort deux heures.

Le médicament supprimé, les douleurs réapparaissent la nuit en même temps que l'insomnie.

15 mars. 4 capsules : dort 3 heures.

16 mars. 4 capsules : dort 5 heures et demie.

17 mars. 4 capsules : dort 5 heures.

Les nuits devenant meilleures, on cesse le médicament : les douleurs s'atténuent dans la journée.

OBSERVATION XXIII (personnelle).

P..., 19 ans. Douleurs appendiculaires ; entre dans le service pour la troisième fois pour la même raison. La malade ne peut dormir : douleurs sourdes continues. La glace et l'opium pres-

crits amènent une sédation sensible de la douleur ; mais l'insomnie persiste.

1^{er} jour. 2 capsules : sommeil léger pendant trois heures.

2^e jour. 3 capsules : nuit calme.

3^e jour. 4 capsules : la malade souffre de névralgie dentaire, dort six heures.

4^e jour. 4 capsules : dort six heures.

5^e jour. 4 capsules : dort cinq heures.

6^e jour. 2 capsules : dort toute la nuit.

7^e jour. Pas de capsule : dort toute la nuit.

Le médicament est supprimé ; les nuits restent calmes pendant cinq jours ; puis le médicament est repris à la dose de deux capsules.

OBSERVATION XXIV (personnelle).

R..., femme de 55 ans. Néoplasme utérin. Le sommeil n'est pas obtenu, ni les douleurs calmées par une dose de 2 centigrammes et demi de morphine. Avec 3 centigrammes de chlorhydrate de morphine, la malade dort, mais se plaint de ressentir un malaise général au réveil, accompagné de nausées.

1^{er} jour, 2 capsules : nuit agitée, à minuit 1 cent. de morphine.

2^e jour, 4 capsules : dort trois heures.

3^e jour, 4 capsules : dort quatre heures et demie.

4^e jour, 4 capsules : dort trois heures et demie injection de morphine à minuit.

5^e jour, 4 capsules : dort presque toute la nuit.

6^e jour. 4 capsules : — —

7^e jour, la malade passe en chirurgie.

Avec ce mélange d'acétate et de valérianate de bornéol, la malade a un sommeil, léger parfois, mais continu, sans malaises ni nausées au réveil.

OBSERVATION XXV (personnelle).

X..., 26 ans ; sciatique. Insomnie presque chaque nuit et douleurs nocturnes très vives.

1^{er} jour, 2 capsules à 9 heures du soir : dort une heure.

2^e jour, 3 capsules à 9 heures du soir : dort par intervalles.

3^e jour, 3 capsules à 9 heures du soir : dort trois heures.

4^e jour, 4 capsules à 9 heures du soir : dort trois heures.

5^e jour, 4 capsules à 9 heures du soir : dort cinq heures.

6^e jour, 4 capsules à 9 heures du soir : dort toute la nuit.

7^e jour, 4 capsules à 9 heures du soir : dort toute la nuit.

8^e jour, pas de capsules : dort toute la nuit.

La panvalérine est supprimée ; les nuits restent bonnes, le sommeil n'est plus interrompu par les douleurs.

OBSERVATION XXVI (personnelle).

Marthe M..., 29 ans, convalescente de fièvre typhoïde. Céphalée persistante. Insomnie et agitation nocturne.

1^{er} jour, 2 capsules à 10 heures du soir : dort de 11 heures à 6 heures.

2^e jour, 2 capsules à 10 heures du soir : dort de 11 heures à 8 heures.

3^e jour, 1 capsule à 10 heures du soir : dort de 10 heures et demie à 2 heures.

4^e jour, 1 capsule à 10 heures du soir : dort toute la nuit.

La malade continue à prendre une capsule le soir et les nuits continuent à être bonnes ; la céphalée a disparu. Au moment de s'endormir, la malade accuse une sensation de grande lassitude.

OBSERVATION XXVII (personnelle).

H..., Léonie, 36 ans. Douleurs rhumatismales empêchant la malade de reposer la nuit.

1^{er} jour, 2 capsules : dort une heure.

2^e jour, 2 capsules : dort deux heures, les douleurs sont moins vives.

3^e jour, 4 capsules : dort cinq heures.

4^e jour, pas de capsules : dort une heure.

5^e jour, 4 capsules : dort trois heures et demie.

6^e jour, 4 capsules : dort cinq heures.

Le médicament est continué à la dose de 4 capsules pendant six autres jours ; les nuits se passent sans périodes d'insomnies ; le douzième jour, la panvalérine est supprimée ; la malade dort jusque quatre ou cinq heures, le matin.

OBSERVATION XXVIII (personnelle).

L..., 20 ans ; hystérique. Cauchemars, agitation nocturne, céphalée et vomissements persistants.

1^{er} jour, 2 capsules : dort une heure un quart.

2^e jour, 2 capsules : dort deux heures, la céphalée se dissipe.

3^e jour, 4 capsules : dort quatre heures en deux fois.

4^e jour, 4 capsules : dort toute la nuit.

5^e jour, 2 capsules : dort toute la nuit.

6^e jour, pas de capsules : dort jusqu'à 4 heures du matin.

Les nuits continuent à n'être plus agitées : les capsules sont supprimées.

CONCLUSIONS

Les *éthers du bornéol*, contenus dans l'essence de *valériane*, lui communiquent par leur présence la majeure partie de son action physiologique et thérapeutique.

Cette essence, active dans la plante fraîche, devient inerte dans la plante sèche et dans les principales préparations galéniques de la plante, par suite de la saponification des éthers du bornéol facilement décomposables au contact de l'air et de la chaleur.

Ces éthers possèdent, à l'intensité près, l'action physiologique du bornéol lui-même. Dans ces corps, l'action du bornéol est exaltée; le radical acide ne joue qu'un rôle à peu près nul.

A petites doses, ils agissent comme excitants du système nerveux central.

A fortes doses, ils agissent comme sédatifs de ce même système nerveux central.

Une dose suffisante provoque de l'hypnose et de l'analgésie.

Une dose toxique provoque de la paralysie complète du système nerveux central.

L'action de ces éthers sur la circulation les ont rangés parmi les toni-régulateurs du cœur. Ils provoquent, en effet,

du ralentissement et de l'augmentation d'énergie des contractions cardiaques, en même temps qu'un léger abaissement de la pression sanguine, à dose un peu considérable.

Leur toxicité est faible, elle est peu variable pour les divers éthers ; elle est d'environ 1 gr. 10 à 1 gr. 20 par kilogramme pour les animaux sensibles à l'action de ces médicaments.

L'acétate de bornéol paraît être en même temps le moins toxique et le plus actif des corps de cette série.

Les éthers du bornéol sont administrés sous forme de capsules gélatineuses contenant de 0 gr. 10 à 0 gr. 25 du produit, à la dose de 0 gr. 40 à 1 gramme par jour.

Ils rendent des service comme hypnotiques, sédatifs du système nerveux, et aussi comme analgésiques dans un certain nombre de cas, en particulier chez les hystériques, les maniaques et dans les insomnies par excitation psychique ou douloureuse.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
G. POUCHET

Vu : LE DOYEN,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BARALLIER. — Etude thérapeutique de l'essence de valériane. *Bull. gén. de thérap.*, 1860, t. IX, p. 184; 1869, p. 241-254.
- BARELLA. — Action thérapeutique de la valériane. *Journ. médical de Bruxelles*, 1863.
- BINZ. — Vorlesungen der Pharmacologie, 1886. *Arch. f. exper. Pathol. und Pharm.* t. V., 1876, p. 114; t. VIII, 1878, p. 50.
- BOCK. — Experimente uber die Wirkungsweise der Radix valeriane. *Thèse Gottingi*, 1874.
- CARLES. — Pharmacologie de la valériane. *Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 1903.
- ENGELS. — Action thérapeutique du bornyval. *Therapeut. Monatshefte*, 1904, n°5.
- FLUCKIGER. — *News. Repert. f. Pharm.*, t. XVII, p. 28, 1868. t. VII, p. 225.
- GRISAR. — Experimentelle Beitrage zur Pharmacodynamie der
- GERHARDT. — Essence de valériane. *Ann. Chim. Phys* (3), Aetherischen Oele. *Disserti. Bonn*, 1873.
- GOTTLIEB. — Action du camphre. *Berlin. Berichte*, 1903, p. 3518
- HALLER. — Etude sur le bornéol. *C. R. Ac. Sc.*, t. CIII, p. 156. *Thèse Faculte Sc.*, 1879.
- HIRCHLAFF. — Action thérapeutique du bornyval. *Allg. medicin. Centralzeitung*, 1903, n° 47.

- JEANJEAN. — Sur le bornéol. *C. R. Ac. Sc.*, t. XLII, 1856, p. 852, t. XLIII, p. 103.
- KIONKA. — Die Wirkung des Baldrians. *Arch. internat. de Pharmacodynamie et Therapie*, t. XIII, p. 225.
- LAPIN. — Zur Pharmacologie der kampfergruppe. *Dissert. Dorprat*, 1893.
- MARTIN. — Etude du bornéol. *Liebig's Annalen*, t. XXV, p. 305; t. XXVII, p. 44.
- NOTHNAGEL ET ROSSBACH — Eléments de thérapeutique, 1889.
- OLIVIÉRO. — Etude de l'essence de valériane. *Bull. de Soc. Chim.* (3), t. XIII, p. 933.
- PELLACANI. — Etude physiologique du bornéol. *Arch. f. Experim. Path. und. Pharm.*, t. XVIII, 1883, p. 369.
- PELOUZE. — Sur le bornéol. *C. R. Aco Sc.*, 1840, t. XI, p. 365.
- POUCHET ET CHEVALIER. — Action pharmacodynamique du suc de valériane. *Soc. Therap.*, févr. 1904. *Nouveaux Remèdes*, 1904, p. 73.
- Action pharmacodynamique des éthers du bornéol. *Soc. de Thérap.*, 24 mai 1905.
- SIEDLER. — Action physiologique et thérapeutique du bornyval. *Pharmaceut. Zeitung*, 1903, p. 772.
- SOLTMANN. — Action pharmacodynamique de l'essence de valériane. *Thérapie der Gegenwart*, mars 1904.
- Action physiologique du bornéol. *Journal of Physiology*, t. IX, 1888, p. 65.
- UEBELEISEN. — Action thérapeutique du bornyval. *Deutsche Praxis*, 1904, n° 3.
- WORLISZEWSKI. — Chatinine et valériane. *Répertoire de pharmacie*, 1891, p. 166.